

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Воронежский государственный университет

На правах рукописи

ПОТАПОВ АНДРЕЙ ЮРЬЕВИЧ

**АМИДИНЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ В НОВЫХ
КАСКАДНЫХ РЕАКЦИЯХ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ**

(02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант -
доктор химических наук,
профессор Шихалиев Х.С.

Воронеж – 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	11
ГЛАВА 1. Каскадные реакции на основе амидинов. Модификация полученных продуктов.....	11
1.1 Трехкомпонентная циклизация амидинов, ортоэфиров и β -дикарбонильных соединений.....	11
1.1.1 Аннелирование пиридинового цикла к 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинам.....	19
1.1.2 Функционализация 4-метил-5-ацетилпиримидинов по ацетильной группе.....	29
ГЛАВА 2. Каскадные реакции на основе монозамещенных гуанидинов. Модификация полученных продуктов.....	40
2.1 Трехкомпонентные реакции монозамещенных гуанидинов с ортоэфирами и карбонильными метиленактивными соединениями.....	40
2.1.1 Аннелирование пиридинового цикла к 2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидинам.....	62
2.1.2 Синтез 2-аминопиримидинкарбоновых кислот.....	65
2.2 Трехкомпонентные реакции монозамещенных гуанидинов с монокарбонильными и карбонильными метиленактивными соединениям.....	69
2.3 Синтез гексагидротриазинового цикла взаимодействием монозамещенных гуанидинов с формалином и первичными аминами.....	78
ГЛАВА 3. Каскадные реакции на основе аминоксолов. Модификация полученных продуктов.....	89
3.1 Трехкомпонентные реакции аминоксолов с ортоэфирами и метиленактивными соединениям.....	90
3.1.1 Аннелирование пиридинового цикла к 6-карбоэтокси-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинам и 3-карбоэтокси-4-метилпиримидо[1,2-a]бензимидазолам.....	107

3.1.2	Аннелирование диазепинового цикла к 6-карбоэтокси-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинам.....	121
3.1.3	ANRORC-перегруппировка 2-R-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов и 3-ацетил-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2- <i>a</i>]пиримидина.....	128
3.1.4	Реакции с участием 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов.....	131
3.2	Трехкомпонентные реакции aminoазолов с альдегидами и метиленактивными соединениями.....	140
3.2.1	Аннелирование пиридинового цикла к 2-R-5-метил-6-карбоэтокси-7-арил[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинам.....	147
3.3	Аннелирование триазинового цикла к aminoазолам.....	151
ГЛАВА 4.	Направления практического использования полученных соединений.....	155
4.1	Результаты биологического скрининга.....	155
4.2	Результаты исследования воздействия 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот на ростовую активность растений.....	162
4.3	Влияние азолахиназолинонов на экстракцию церия (IV).....	166
	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	172
	ВЫВОДЫ.....	190
	ЛИТЕРАТУРА.....	192
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	209

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Каскадные процессы являются одной из эффективнейших методологий органического синтеза, позволяющей усложнять структуру целевой молекулы посредством комбинации серии последовательных органических реакций в одной синтетической операции. Вследствие огромной теоретической и практической значимости гетероциклических соединений (большинство природных, полусинтетических и синтетических соединений, проявляющих биологическую активность; компоненты наноматериалов различного целевого назначения; ингибиторы коррозии металлов и пр.) каскадные, в том числе мультикомпонентные методы их синтеза рассматриваются как наиболее перспективные.

С точки зрения химического строения практически все исследуемые и внедренные в клиническую практику лекарственные средства, являющиеся ингибиторами протеинкиназ представляют собой азотсодержащие гетероциклические соединения, причем, в основном – конденсированные полиазагетероциклы (азоло- и пиридопиримидины) различной степени гидрированности. Анализ научной и патентной литературы показывает, что основные синтетические подходы к данным структурам включают многостадийные процессы, причем трудности возникают и в выборе и синтезе исходных реагентов для гетероциклизации. В этом плане перспективны амидины и их циклические аналоги, выступающие в роли N,N'-бинуклеофилов, и характеризующиеся высокой реакционной способностью. К ним относятся: алкил-, арил- и гетарилгуанидины, 3-амино-1,2,4-триазолы, 3-аминопиразолы, 2-аминобензимидазолы.

В последние годы большое распространение получила технология высокопроизводительного скрининга, позволяющая *in vitro* одновременно протестировать тысячи соединений на различные виды биоактивности. Важнейшей проблемой, которую необходимо решить для ее реализации, является разработка высокоселективных, безотходных, простых методов синтеза

комбинаторных библиотек органических соединений. Основные направления решения данных задач включают не только модернизацию синтетических процедур посредством внедрения методологий мультикомпонентных и тандемных процессов, но так же разработку методов дальнейшей функционализации полученных веществ.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета в рамках реализации ФЦП Минобрнауки РФ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012годы» (госконтракт № 16.512.11.2205), «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, (госконтракты №№ 14.740.11.0368, 14.B37.21.2038); государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014-2016 годы, проект № 1546.

Цель работы. Поиск новых каскадных методов синтеза азагетероциклов на основе амидинов и их структурных аналогов: монозамещенных гуанидинов, аминоказолов, аминокбензимидазотриазининов, а также исследование строения, возможностей дальнейшей функционализации и аспектов практического применения новых синтезированных соединений.

Для достижения поставленной цели требовалось решение следующих задач:

- разработка перспективных трехкомпонентных методов гетероциклизации на основе соединений содержащих в своей структуре амидиновый фрагмент;
- исследование строения и реакционной способности полученных веществ;
- разработка стратегий модификации синтезированных соединений;
- изучение перспектив практического применения полученных веществ.

Научная новизна. Изучены и систематизированы новые каскадные реакции для амидинов и их структурных аналогов.

Впервые установлено, что трехкомпонентная гетероциклизация амидинов, ортоэфиров и метиленактивных соединений (линейных β -дикетонинов, кетонэфиров, ацетонацетамидинов) возможна при соблюдении определенной

последовательности ввода реагентов. Показано, что данный синтетический приём применим для ряда монозамещенных гуанидинов и аминоказолов.

Найдено, что каскадная реакция гетарилгуанидинов, ортоэфиров и циклогександионов позволяет в одну стадию синтезировать новые гетариламино-7,8-дигидрохиназолы.

Применительно к гетарилгуанидинам, детально изучена трехкомпонентная конденсация с участием различных метиленактивных соединений (1,3-циклогександионов, ацетоацетанилидов, 2,4-дигидроксихинолина и бензоилацетона), приводящая к образованию новых замещенных 1,4-дигидропиримидинов и 1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолинов. При применении циклических кетонов, в качестве монокарбонильных соединений, синтезированы спироконденсированные 1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолиновые системы.

Установлена возможность построения гексагидротриазинового цикла каскадной реакцией монозамещенных гуанидинов с формалином и первичными аминами. На основе этой реакции, впервые проведено аннелирование триазинового цикла к 1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазининовому.

Циклизацией триазол-3-иламинов и пиразол-3-иламинов с диметилацеталем диметилформамида и 1,3-циклогександионами получены ранее неизвестные 8,9-дигидро[1,2,4]азоло[1,5-а]хиназолин-6(7H)-оны.

Найдено, что трехкомпонентное взаимодействие аминоказолов, ортоэфиров и метиленактивных соединений как каскадный процесс требует определенной последовательности ввода реагентов.

На примере аминокпиразолов изучена каскадная реакция гетероциклизации с ортомуравьиным эфиром и метиленактивными нитрилами (этилцианоацетатом, малондинитрилом и бензимидазолилацетонитрилом), приводящая к 7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидинам, представляющим собой перспективные субстраты для построения новых гетероциклических систем.

Показано, что трехкомпонентная конденсация гетарилгуанидинов, арилальдегидов и метиленактивных соединений применима для бензимидазол-

2-иламина и триазол-3-иламинов и создает возможность синтеза новых конденсированных дигидропиримидинов.

Показана и реализована возможность функционализации продуктов каскадных процессов, на базе которых разработаны:

- аннелирование пиридинового цикла к 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинами и построение новой гетероциклической тетрагидроиндоло[2,3-а]пиримидо[5,4-г]хинолизиновой системы;
- синтез пиримидинил-5-илпиримидинов и пиримидин-5-илпиразолонов на основе 2-*R*-4-метил-5-ацетилпиримидинов;
- аннелирование пиридинового цикла к 2-*R*-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидинам;
- аннелирование пиридинового и диазепинового цикла к 6-карбоэтокси-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинами и 5-метил-6-карбоэтокси-7-арил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинам
- построение пиримидинового и пиразольного циклов на основе новой ANRORC-перегруппировки, в ряду 6-(*E*-2-диметиламинovinил)-2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов.

При щелочном гидролизе 2-*R*-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и 3-карбоэтокси-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов обнаружена нуклеофильная перегруппировка, протекающая по типу ANRORC, приводящая к 7-гидрокси-6-ацетил-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидинам и 3-ацетил-4-гидроксибенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидину.

Практическая значимость работы. Разработан ряд новых трехкомпонентных способов получения 5-ацетил- и 5-карбоалкоксопиримидинов, 5-ацетил- и 5-карбоалкоксоаминопиримидинов, амино-4,6,7,8-тетрагидро-1*H*-хиназолинонов, амино-7,8-дигидро-6*H*-хиназолинонов, 1,3,5-гексагидротриазинон, 6-арил-2,3,4,6-тетрагидро-1*H*-[1,3,5]триазино[1',2':3,4][1,3,5]триазино[1,2-*a*]бензимидазолов 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, 8,9-дигидроазоло[1,5-*a*]хиназолинов, 1,2,3,4-тетрагидробенз[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолинов,

[1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидинов, пиримидо[1,2-а]бензимидазолов, 1,4-дигидробензо-[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинов, пиридо[4,3-а]пиримидин-5(6Н)-онов, 1,2,3,4-тетрагидро[1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолов, дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-онов.

В ходе дальнейшей функционализации полученных веществ разработан подход к синтезу новых би-, три- и тетрациклических гетероциклических систем: 5,6-дигидропиридо[4,3-д]пиримидин-5-онов, 8,13,13b,14-тетрагидроиндоло[2,3-а]пиримидо[5,4-г]хинолизин-5(7Н)-онов, 6-(4-метилпиримидин-5-ил)-3Н-пиримидин-4-онов, 3-(4-метилпиримидин-5-ил)-1-1Н-пиразол-5-онов, 8Н-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-д][1.2]дiazепинов, пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинонов, пиразол-2Н(1Н)-3(5)-ил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов, пиразоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов, 6-(пиримидин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов, пиридо[3',4':5,6]пиримидо[1,2-а]бензимидазол-4(3Н)-онов,

На основе первичного биологического скрининга выявлены вещества, обладающие высокой ингибирующей активностью в отношении серин-треониновых и тирозиновых киназ. Впервые обнаружено ингибирующее действие одних и тех же соединений в отношении нескольких протеинкиназ.

Найдены эффективные стимуляторы роста растений не подавляющие всхожесть семян.

Предложены экстрагенты для выделения ионов церия (IV) из сернокислых растворов.

Положения, выносимые на защиту:

-закономерности протекания каскадных (трехкомпонентных) реакций гетероциклизации амидинов и родственных им соединений с альдегидами (ортоэфирами) и линейными или циклическими метиленактивными соединениями;

-метод построения тетрагидротриазинового цикла на основе трехкомпонентной реакции гуанидинов с формалином и первичными аминами;

-способы трансформации полученных продуктов трехкомпонентных циклизаций в новые разнообразно построенные азагетероциклические системы;

-перспективы практического применения полученных новых гетероциклических веществ.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы докладывались на 2-й Всероссийской научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Фармобразование-2005» (Воронеж, 2005); Материалах Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006); Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (Москва, 2010); Материалах Всероссийской научной конференции (с международным участием). Успехи синтеза и комплексообразования (Москва, 2011), Материалах 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармобразование - 2010». Пути и формы совершенствования фармацевтического образования, (Воронеж, 2010); 3 Международной телеконференции. Фундаментальные науки и практика – (Томск, 2010); Всероссийской научной конференции (с международным участием). Успехи синтеза и комплексообразования, - (Москва 2011) Научно-практической конференции Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения (Украина 2011), Международной молодежной конференции Катализ в органическом синтезе (Новочеркасск, 2012); Всерос. науч. конф. (с междунар. участием). Успехи синтеза и комплексообразования,- (Москва 2012); Шестьдесят шестой Всероссийской научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием – (Ярославль, 2013); Конференции. Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения: материалы конференции – (Киев, 2013).

По теме диссертации опубликовано 59 работ: 31 статья (из них 29 входит в перечень ВАК), 1 монография, 3 патента, 24 тезисов докладов.

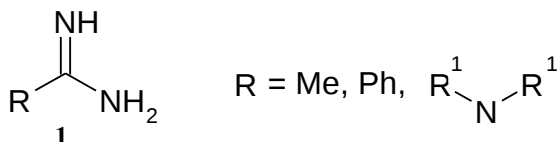
Личный вклад автора. Вклад автора состоит в определении цели исследования, теоретическом обосновании задач, планировании и личном участии в экспериментах, формулировке выводов и подготовке материалов к защите.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ГЛАВА 1. Каскадные реакции на основе амидинов. Модификация полученных продуктов

В настоящее время в литературе имеется большое количество сведений о двухкомпонентных реакциях конденсации амидинов и их производных, приводящих к разнообразным гетероциклическим структурам [1-8]. Однако работы по изучению многокомпонентных реакций на их основе весьма малочисленны. Очевидно, что амидины будут многовариантно вести себя в трехкомпонентных системах. Несомненно, так же, что синтезированные на их основе гетероциклы будут представлять интерес в практическом плане как потенциально биологически-активные вещества. Дополнительным преимуществом трехкомпонентных синтезов является снижение количества стадий, а следовательно удешевление процесса и образование меньшего количества отходов. В данном разделе исследованы ацетамидин, бензамидин и различные N,N-циклодизамещенные N-карбоксамидины.

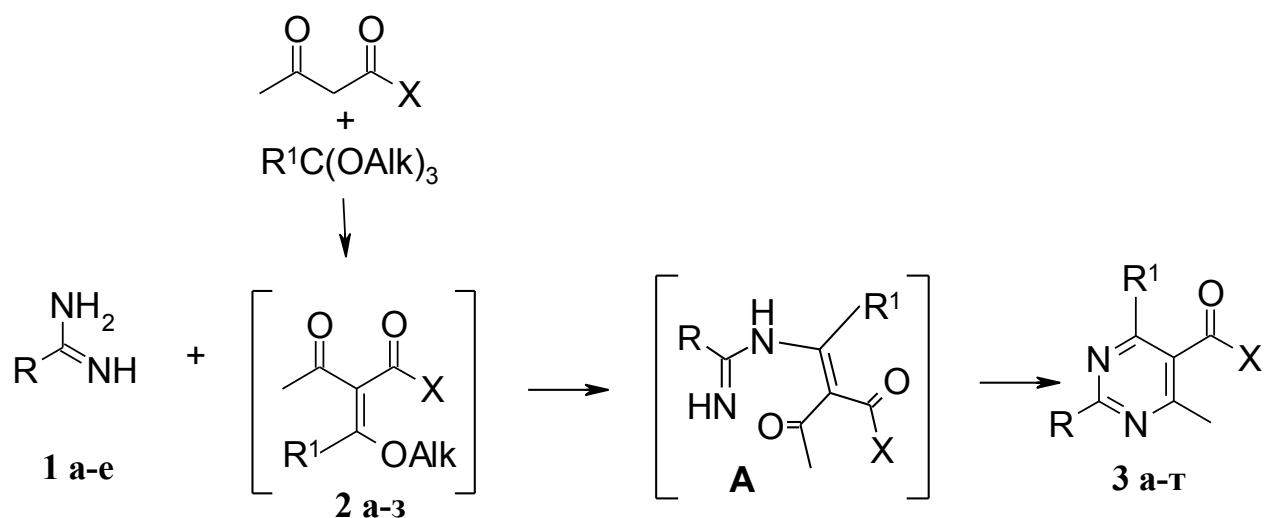


1.1 Трехкомпонентная циклизация амидинов, ортоэфиров и β-дикарбонильных соединений

В качестве исходных амидинов применялись: коммерчески доступный ацетамидин **1 а**, бензамидин **1 б** и N,N-циклодизамещенные N-карбоксамидины **1 в-е** получены по методике описанной в [9]. Попытка осуществить конденсацию ортоэфиров, β-дикарбонильных соединений линейного строения (ацетилацетон, ацетоуксусные эфиры) и амидинов в трехкомпонентном варианте оказалась неуспешной. Найдено, что вместо желаемых продуктов трехкомпонентной конденсации образуются дигидропиримидины и

пиримидины, являющиеся продуктами циклизации с дикетонами или кетозфирами описанные ранее [10-16]. Однако, при соблюдении определенной последовательности введения реагентов, удалось получить желаемые продукты конденсации с удовлетворительными выходами. На первом этапе кипятили смесь ортоэфира и дикарбонильного соединения с одновременной отгонкой спирта, образующегося в результате реакции, и лишь затем к образовавшемуся алкоксиалкилиденпроизводному **2 а-з** добавляли амидин **1 а-е** [17].

Схема 1.



1 а R=Me; **б** R=Ph; **в** R=пиперидин-1-ил; **г** R=пирролидин-1-ил; **д** R=морфолин-4-ил; **е** R=1-метилпиперазин-4-ил.

2 а R¹=H, X=Me. Alk=Et; **б** R¹=Me, X=Me, Alk=Et; **в** R¹=H, X=OMe, Alk=Me; **г** R¹=H, X= OEt, Alk=Et; **д** R¹=Me, X=OMe, Alk=Me; **е** R¹=Me, X=OEt, Alk=Et, **ж** R¹=H, X= PhNH, Alk=Et, **з** R¹=Me, X=4-MeOPhNH, Alk=Et

3 а R=Me, R¹=H, X=Me; **б** R=Ph, R¹=H, X=Me; **в** R=пиперидин-1-ил, R¹=H, X=Me; **г** R=пирролидин-1-ил, R¹=H, X=Me; **д** R=морфолин-4-ил, R¹=H, X=Me; **е** R=1-метилпиперазин-4-ил, R¹=H, X=Me; **ж** R=Me, R¹=H, X=OMe; **з** R=Ph, R¹=H, X=OMe; **и** R=пиперидин-1-ил, R¹=H, X=OEt; **к** R=морфолин-4-ил, R¹=H, X=OEt; **л** R=пирролидин-1-ил, R¹=Me, X=Me; **м** R=морфолин-4-ил, R¹=Me, X=Me; **н** R=морфолин-4-ил, R¹=Me, X=OMe; **о** R=1-метилпиперазин-4-ил, R¹=H, X=OEt; **п** R=1-метилпиперазин-4-ил, R¹=Me, X=OEt, **р** R=пирролидин-1-ил, R¹=H, X=OEt, **с** Ph, R¹=H, X=PhNH, **т** R=морфолин-4-ил, R¹=Me, X=4-MeOPhNH

Предполагается, что образующееся на первом этапе алкоксиалкилиденпроизводное **2** реагирует с амидином с отщеплением молекулы спирта и превращается в енамион **A** (схема 1), который внутримолекулярно циклизуется в конечный продукт. Применение данной методологии позволило синтезировать ряд 5-ацетил- и 5-карбоалкокси-2-R-пиримидинов **3 а-г**, при этом необходимость выделения и очистки алкоксиалкилиденовых производных β-дикарбонильных соединений отпадает. В эту реакцию удалось ввести и ацетоацетанилиды, в результате были получены 4-метил-N-арил-2-R-пиримидин-5-карбоксамидины **3 с, т**. Следует отметить, что наибольшие выходы наблюдались при использовании в качестве дикарбонильных соединений - ацетоацетанилидов. Этот факт можно объяснить низкой реакционной способностью амидного карбонила и малой вероятностью протекания бинарной реакции циклизации с амидинами.

Характеристики и спектральные данные этих веществ представлены в таблицах. 1, 2.

Таблица 1

Характеристики соединений **3а-г**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
3а	C ₈ H ₁₀ N ₂ O	<u>64.12</u> 63.98	<u>6.73</u> 6.71	<u>18.63</u> 18.65	69-71	39
3б	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	<u>73.44</u> 73.57	<u>5.69</u> 5.70	<u>13.24</u> 13.20	112-114	61
3в	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O	<u>65.68</u> 65.73	<u>7.81</u> 7.81	<u>19.13</u> 19.16	78-80	58
3г	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O	<u>61.25</u> 64.37	<u>7.40</u> 7.37	<u>20.52</u> 20.47	84-86	62
3д	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>59.31</u> 59.71	<u>6.84</u> 6.83	<u>19.03</u> 18.99	93-95	75
3е	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O	<u>61.45</u> 61.52	<u>7.72</u> 7.74	<u>23.93</u> 23.91	90-92	72

3ж	$C_8H_{10}N_2O_2$	$\frac{58.03}{57.82}$	$\frac{6.05}{6.07}$	$\frac{16.89}{16.86}$	70-72	43
3з	$C_{13}H_{12}N_2O_2$	$\frac{68.58}{68.41}$	$\frac{5.31}{5.30}$	$\frac{12.25}{12.27}$	109-111	75
3и	$C_{13}H_{19}N_3O_2$	$\frac{62.80}{62.63}$	$\frac{7.66}{7.68}$	$\frac{16.81}{16.85}$	72-73	52
3к	$C_{12}H_{17}N_3O_3$	$\frac{57.55}{57.36}$	$\frac{6.85}{6.82}$	$\frac{16.79}{16.72}$	81-83	45
3л	$C_{12}H_{17}N_3O$	$\frac{65.58}{65.73}$	$\frac{7.80}{7.81}$	$\frac{19.05}{19.16}$	97-99	57
3м	$C_{12}H_{17}N_3O_2$	$\frac{62.67}{61.26}$	$\frac{7.30}{7.28}$	$\frac{17.82}{17.86}$	69-171	47
3н	$C_{12}H_{17}N_3O_3$	$\frac{57.53}{57.36}$	$\frac{6.85}{6.82}$	$\frac{16.77}{16.72}$	67-69	68
3о	$C_{13}H_{20}N_4O_2$	$\frac{58.85}{59.07}$	$\frac{7.61}{7.63}$	$\frac{21.19}{21.20}$	90-92	67
3п	$C_{14}H_{22}N_3O_2$	$\frac{61.03}{60.41}$	$\frac{7.96}{7.97}$	$\frac{20.13}{20.13}$	75-77	59
3р	$C_{12}H_{17}N_3O_2$	$\frac{61.49}{61.26}$	$\frac{7.30}{7.28}$	$\frac{17.89}{17.86}$	78-80	65
3с	$C_{18}H_{15}N_3O$	$\frac{74.51}{74.72}$	$\frac{5.24}{5.23}$	$\frac{14.49}{14.52}$	134-136	64
3т	$C_{18}H_{22}N_4O_3$	$\frac{63.58}{63.14}$	$\frac{6.45}{6.48}$	$\frac{16.47}{16.36}$	138-140	52

Таблица 2

Данные спектров ЯМР 1H соединений **3а-г**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
3а	2.54 (3H, с, Me); 2.61 (3H, с, Me); 2.75 (3H, с, Me); 8.84(1H, с, пиримидин)
3б	2.54 (3H, с, Me); 2.61 (3H, с, Me); 7.21-7.35 (5H, м, аром.); 8.85(1H, с, пиримидин)
3в	1.51-1.71 (6H, м, 3 CH_2 -пиперидин); 2.48 (3H, с, Me); 2.52 (3H, с, Me); 3.81-3.86 (4H, м, 2 CH_2 -пиперидин); 8.82 (1H, с, пиримидин)
3г	1.91-2.06 (4H, м, 2 CH_2 -пирролидин); 2.49 (3H, с, Me); 2.55 (3H, с,

	Me); 3.52-3.57 (4H, м, 2 CH ₂ -пирролидин); 8.81 (1H, с, пиримидин)
Зд	3.65-3.76 (4H, т, CH ₂ NCH ₂ -морфолин, $J=21$); 2.49 (3H, с, Me); 2.55 (3H, с, Me); 3.87-3.95 (4H, т, CH ₂ OCH ₂ -морфолин, $J=22$); 8.81 (1H, с, пиримидин)
Зе	2.37 (3H, с, Me); 2.41 (3H, с, NMe); 2.56 (3H, с, Me); 2.89 (4H, т, 2 CH ₂ -пиперазин, $J=22$); 4.12 (4H, т, 2 CH ₂ -пиперазин, $J=21$); 8.78 (1H, с, пиримидин)
Зж	2.60 (3H, с, Me); 2.73 (3H, с, Me); 3.79 (3H, с, OMe); 8.82(1H, с, пиримидин)
Зз	2.61 (3H, с, Me); 3.81 (3H, с, OMe); 7.20-7.32 (5H, м, аром.); 8.84(1H, с, пиримидин)
Зи	1.22 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 1.44-1.76 (6H, м, 3 CH ₂ -пиперидин); 2.51 (3H, с, Me); 3.81 (4H, м, 2 CH ₂ -пиперидин); 4.20 (2H, кв, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 8.78 (1H, с, пиримидин)
Зк	1.22 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 2.51 (3H, с, Me); 3.68-3.84 (8H, м, 4 CH ₂ -морфолин); 4.20 (2H, кв, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 8.78 (1H, с, пиримидин)
Зл	1.90-2.05 (4H, м, 2 CH ₂ -пирролидин); 2.41 (3H, с, Me); 2.48 (3H, с, Me); 2.55 (3H, с, Me); 3.0-3.5 (4H, м, 2 CH ₂ -пирролидин)
Зм	3.65-3.76 (4H, т, CH ₂ NCH ₂ -морфолин, $J=21$); 2.40 (3H, с, Me); 2.49 (3H, с, Me); 2.55 (3H, с, Me); 3.87-3.95 (4H, т, CH ₂ OCH ₂ -морфолин, $J=22$)
Зн	2.38 (3H, с, Me); 2.51 (3H, с, Me); 3.68-3.84 (8H, м, 4 CH ₂ -морфолин); 3.82 (3H, с, OMe)
Зо	1.22 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 2.42 (3H, с, NMe); 2.51 (3H, с, Me); 2.89 (4H, т, 2 CH ₂ -пиперазин, $J=22$); 4.12 (4H, т, 2 CH ₂ -пиперазин, $J=21$); 4.20 (2H, кв, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 8.78 (1H, с, пиримидин)
Зп	1.22 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 2.38 (3H, с, Me); 2.41 (3H, с, NMe); 2.51 (3H, с, Me); 2.89 (4H, т, 2 CH ₂ -пиперазин, $J=22$); 4.12 (4H, т, 2

	CH ₂ -пиперазин, $J=21$); 4.20 (2H, кв, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$)
3p	1.22 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 1.91-2.06 (4H, м, 2 CH ₂ -пирролидин); 2.55 (3H, с, Me); 3.52-3.57 (4H, м, 2 CH ₂ -пирролидин); 4.21 (2H, кв, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 8.81 (1H, с, пиримидин);
3c	2.61 (3H, с, Me); 7.07-7.35 (10H, м, аром.); 8.85(1H, с, пиримидин); 11.30 (1H, с, NH)
3т	2.38 (3H, с, Me); 2.51 (3H, с, Me); 3.68-3.84 (8H, м, 4 CH ₂ -морфолин); 6.92 (2H, д, аром., $J = 7.2$); 7.34 (2H, д, аром., $J = 7.2$); 11.31 (1H, с, NH)

В спектрах ЯМР ¹H 2-R-5-ацетилпиримидинов **3 а-е, м**, 2-R-5-карбоалкоксипиримидинов **3 ж-л, н-р**, 2-R-пиримидин-5-илкарбоксамидов **3 с, т** присутствуют характерные синглетные сигналы пиримидиновых протонов при ~8,8 м.д., а так же синглеты 4-метильных протонов пиримидинового цикла при 2.52-2.58 м.д., что позволяет предположить достаточно высокую активность 4-метильных групп в реакциях с электрофильными агентами. Пример ЯМР ¹H спектра соединения **3 в** приведен в приложении 1. Спектр ЯМР ¹³C 5-карбоэтоксипиримидина **3 о** характеризуется наличием сигнала карбоксильного атома углерода при 164.74 м.д. и сигнала C(2) углеродного атома пиримидинового цикла при 169.35 м.д. (таблица 3).

Таблица 3

Данные спектра ЯМР ¹³C соединения **3 о**

Соединение	δ, м.д., ДМСО-d ₆
3о	14.17 (1C, CH ₃ CH ₂ O), 24.72(1C, CH ₃), 43.26 (1C, CH ₃ N), 54.34 (2C, 2CH ₂ -пиперазин), 60.08 (2C, 2CH ₂ -пиперазин), 111.03 (1C, C-5-пиримидин), 160.47 (1C, C-6-пиримидин), 160.63 (1C, C-4-пиримидин) 164.74 (1C, COO), 169.35(2C, C-2-пиримидин)

Результаты масс-спектроскопического исследования соединений **З в**, **Зе**, **З и**, **З к** и **З р**. приведены в табл. 4. Вероятные пути фрагментации молекулярных ионов веществ **З в**, **Зе**, **З и** приведены на схеме 2.

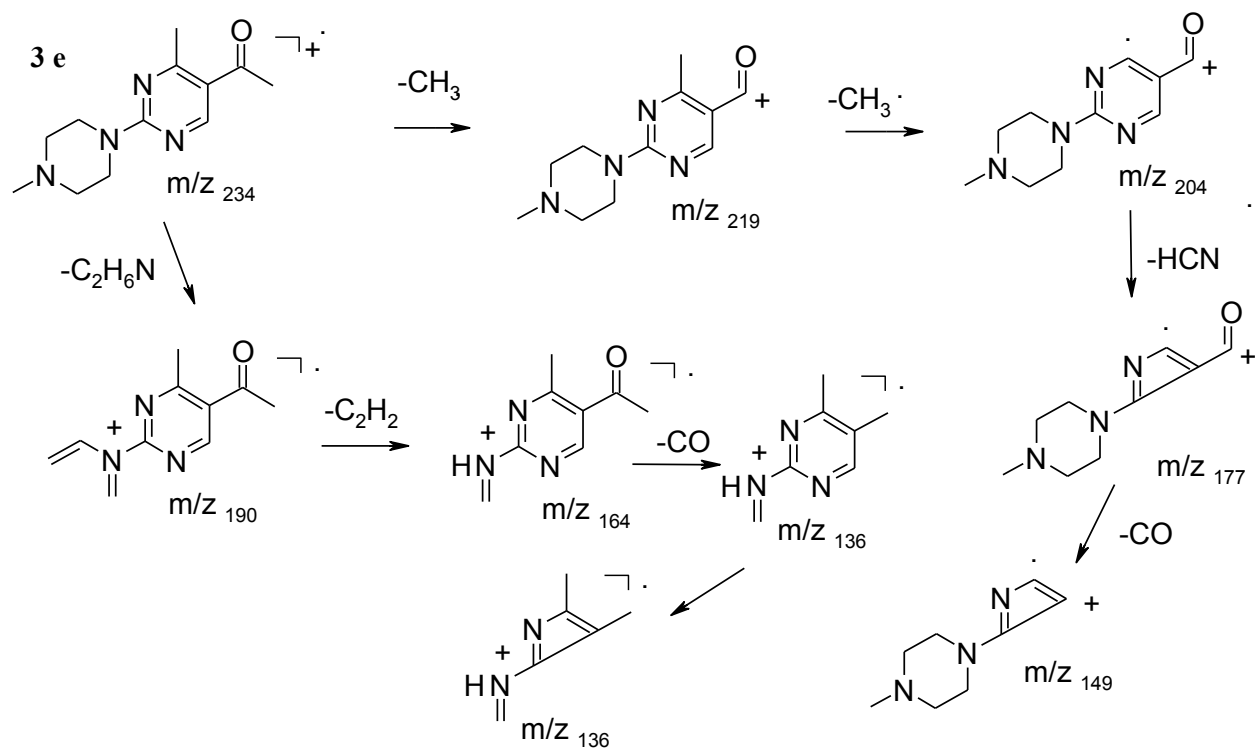
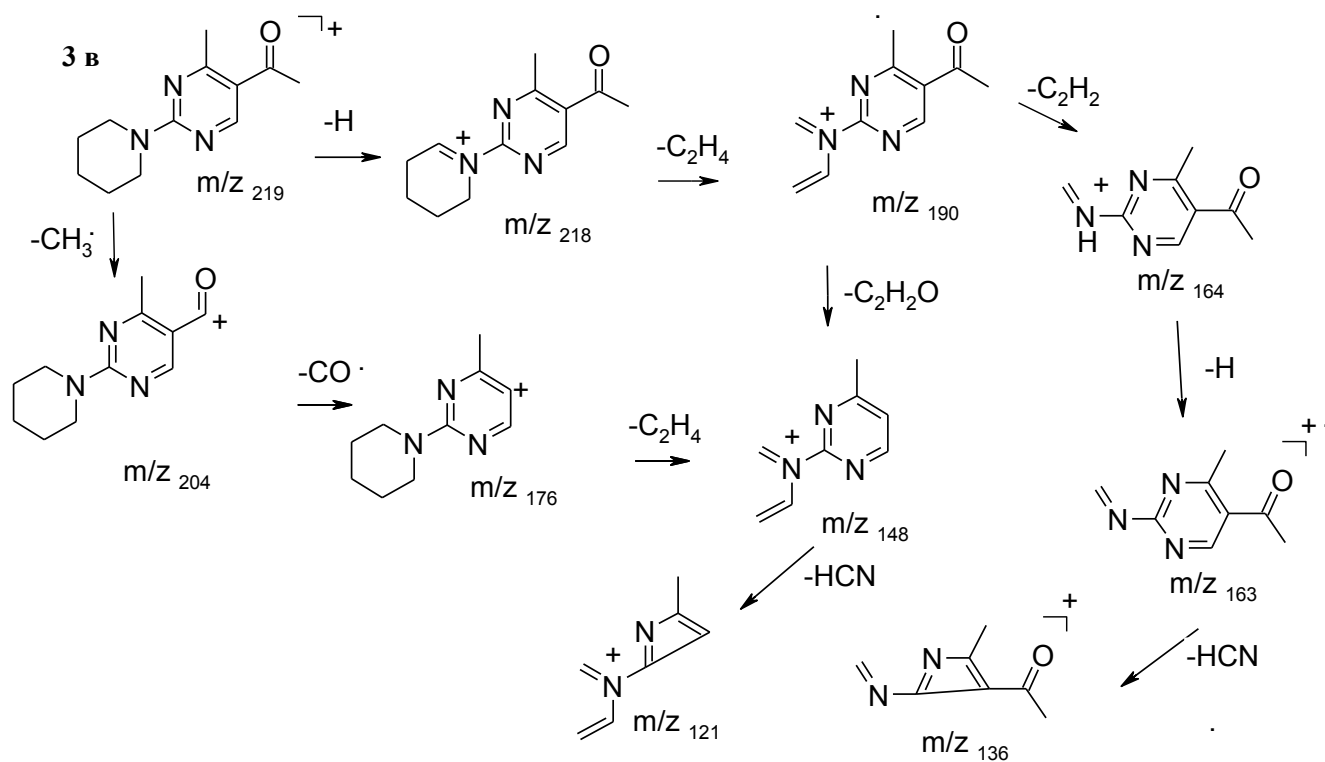
Таблица 4

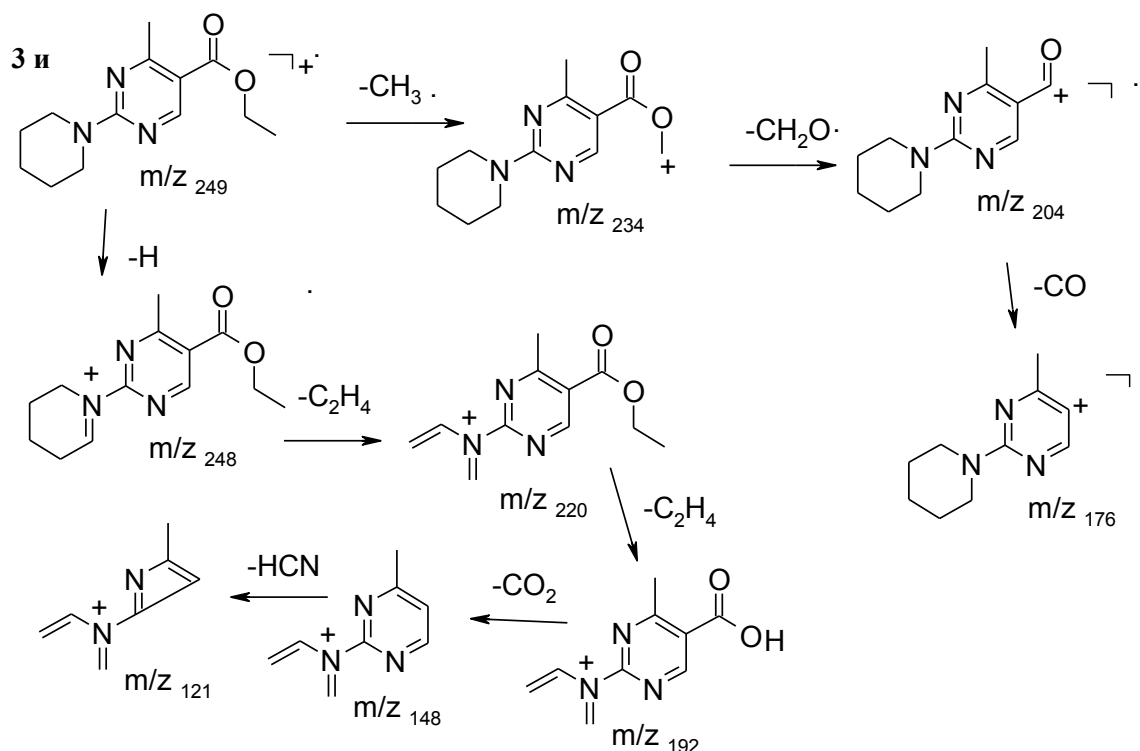
Масс-спектры соединений **З в**, **е**, **и**, **к**, **р**

Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
Зв	219 (100); 218 (31); 204 (74); 190 (75); 176 (38); 164 (35); 150 (9); 136 (37); 121 (3)
Зе	234 (45); 219 (4); 204 (3); 190 (18); 177 (22); 164 (100); 148 (24); 149 (4); 136 (24); 121 (7)
Зи	249 (100); 234 (60); 220 (71); 206 (49); 204 (48); 194 (34); 192 (42); 178 (20); 166 (59); 148 (8) 138 (12)
Зк	251 (62); 236 (14); 220 (100); 206 (71); 194 (58); 178 (12); 166 (76); 148 (11); 138 (17)
Зр	235 (20); 207 (75); 192 (23); 178 (100); 164 (6); 160 (5); 150 (3)

Как следует из табл. 4 соединения **З** образуют устойчивые молекулярные ионы, фрагментация которых протекает по различным направлениям, с разрушением как пиримидинового, так и гидрированного гетероциклического фрагмента. Примеры масс-спектров веществ **З в**, **е**, **и**, приведены в приложениях 2-4.

Схема 2.





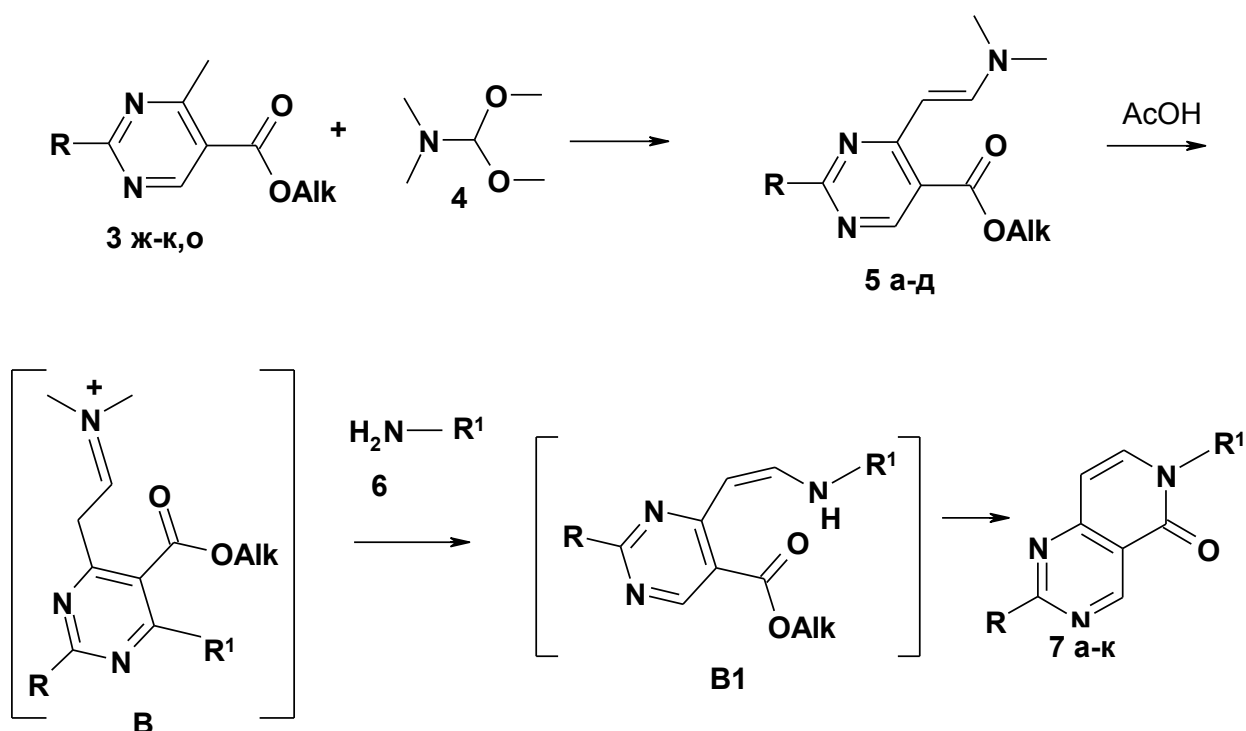
1.1.1 Аннелирование пиридинового цикла к 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинам

В работе [18] показано, что *орто*-метилкарбоалкоксопиримидины являются удобными субстратами для построения пиридинового цикла. В другой работе [19] описана циклизация 2,4-диметокси-5-карбометокси-6-метилпиримидина с основаниями Шиффа приводящая к тетрагидропиридопиримидинам. Аналогичный подход к построению пиридо[4,3-*d*]пиримидинов применен для синтеза 4-амино-7-гидрокси-2-фенилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-5-онов [20]. Синтез пиридинового цикла с применением диметилацетала диметилформамида разработан для 2,6-диметил-3,5-дикарбоэтоксипиридина [21] и производных 2-фенил-6-карбоэтокси-7-метилпиразолопиримидина [22]. В целях дальнейшей функционализации полученных 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинов **3**, была изучена реакционная способность метильной группы в четвертом положении пиримидинового цикла. Как оказалось, длительное кипячение эквимольной смеси 4-метил-4-карбоэтоксипиримидинов **3 ж-к, о** с диметилацеталем диметилформамида **4** в среде диметилформамида, приводит к образованию 4-[Е-

2-диметиламино-1-винил]-5-карбоэтоксипиримидинов **5 а-д**, которые были выделены с выходами 21-40% (схема 3).

В ЯМР ^1H спектрах соединений **5 а-д** в отличие от исходных веществ **3 ж-к**, отсутствуют сигналы протонов метильных групп, а появляются сигналы двух винильных протонов в виде двух дублетов ($\delta \sim 5,1$ и $\delta \sim 8,0$ м.д.), константа спин-спинового взаимодействия которых равна 10 Гц, что свидетельствует в пользу транс-изомерной конфигурации.

Схема 3



5 а R=Me, Alk=Me; **б** R= Ph, Alk=Me; **в** R=пиперидин-1-ил, Alk=Et; **г** R=морфолин-4-ил, Alk=Et; **д** R=1-метилпиперазин-4-ил, Alk=Me

7 а R=Me, $\text{R}^1=\text{PhCH}_2\text{CH}_2$; **б** R= Ph, $\text{R}^1=\text{PhCH}_2$; **в** R= пиперидин-1-ил, $\text{R}^1=5\text{-MeO-индол-3-ил-CH}_2\text{CH}_2$; **г** R=морфолин-4-ил, $\text{R}^1=\text{Ph}$; **д** R=морфолин-4-ил, $\text{R}^1=\text{PhCONH}$; **е** R=пиперидин-1-ил, $\text{R}^1=2\text{-CH}_3\text{O-PhCH}_2$; **ж** R= морфолин-4-ил, $\text{R}^1=5\text{-MeO-индол-3-ил-CH}_2\text{CH}_2$; **з** R=1-метилпиперазин-4-ил, $\text{R}^1= \text{циклопентил}$; **и** R= пиперидин-1-ил, $\text{R}^1=\text{Ph}$; **к** R=морфолин-4-ил, $\text{R}^1=\text{PhCH}_2\text{CH}_2$

Поскольку выделение 4-[2-диметиламино-1-винил]-5-карбоэтоксипиримидинов **5** в виду их высокой растворимости весьма затруднительно (требуется применение колоночной хроматографии) и приводит

к низким выходам, проверена возможность введения их в реакцию с аминами **6** без выделения [23]. При этом выход конечных 2-R-6-R¹-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-5-онов **7а-к** составил 21-68%, считая на исходные пиримидины **3 ж-к**. Как оказалось, в данную реакцию вступают как ароматические, так и алифатические амины, гидразиды кислот, а добавление на последней стадии уксусной кислоты значительно сокращает время реакции. Наиболее вероятно предположить, что в ходе этой каскадной реакции енамин **5** протонируется по β-положению винильной группы с образованием иммониевой соли **В**, которая реагирует с аминами, отщепляя диметиламин и превращается в промежуточный енамин **В1**, внутримолекулярная циклизация которого приводит к образованию пиридинового цикла. Аномально низкий выход соединения **7 а** (21%) может быть объяснен наличием метильной группы во втором положении пиримидинового цикла, обладающей значительной СН-кислотностью. В таблице 5 представлены характеристики веществ **5 а-д** и **7 а-к**.

Таблица 5

Характеристики соединений **5а-д** и **7а-к**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
5а	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>59.52</u> 59.71	<u>6.80</u> 6.83	<u>18.93</u> 18.99	76-78	21
5б	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>68.02</u> 67.83	<u>6.03</u> 6.05	<u>14.79</u> 14.83	111-113	32
5в	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₂	<u>63.01</u> 63.13	<u>7.92</u> 7.95	<u>18.13</u> 18.41	89-91	29
5г	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>58.25</u> 58.81	<u>7.20</u> 7.24	<u>18.29</u> 18.29	98-100	40
5д	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₂	<u>59.31</u> 59.00	<u>7.54</u> 7.59	<u>22.87</u> 22.93	107-109	38
7а	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	<u>72.62</u> 72.43	<u>5.72</u> 5.70	<u>15.90</u> 15.84	145-147	40
7б	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O	<u>76.58</u> 76.66	<u>4.84</u> 4.82	<u>13.38</u> 13.41	187-189	43

7в	$C_{22}H_{23}N_5O$	$\frac{70.58}{70.76}$	$\frac{5.19}{6.21}$	$\frac{18.68}{18.75}$	231-233	62
7г	$C_{17}H_{16}N_4O_2$	$\frac{66.32}{66.22}$	$\frac{5.25}{5.23}$	$\frac{18.16}{18.17}$	194-196	52
7д	$C_{18}H_{17}N_5O_3$	$\frac{61.05}{61.53}$	$\frac{4.85}{4.88}$	$\frac{16.89}{19.93}$	218-220	45
7е	$C_{20}H_{22}N_4O_2$	$\frac{68.58}{68.55}$	$\frac{6.30}{6.33}$	$\frac{15.97}{15.99}$	142-144	68
7ж	$C_{21}H_{21}N_5O_2$	$\frac{67.67}{67.18}$	$\frac{5.67}{5.64}$	$\frac{18.69}{18.65}$	244-246	47
7з	$C_{17}H_{23}N_5O$	$\frac{65.53}{65.15}$	$\frac{7.43}{7.40}$	$\frac{22.44}{22.35}$	125-127	63
7и	$C_{18}H_{18}N_4O$	$\frac{70.83}{70.57}$	$\frac{5.88}{5.92}$	$\frac{18.40}{18.29}$	125-127	68
7к	$C_{20}H_{22}N_4O$	$\frac{71.42}{71.83}$	$\frac{6.37}{6.33}$	$\frac{16.70}{16.75}$	184-186	53

В спектрах ЯМР 1H соединений **7 а-и** присутствуют характерные сигналы двух пиридиновых протонов в виде двух дублетов ($\delta \sim 6,2$ и $\delta \sim 7,6$ м.д.). Результаты ЯМР 1H экспериментов приведены в таблице 6, данные масс-спектрометрии в таблице 7. Спектр ЯМР ^{13}C снятый в ДМСО- d_6 для пиримидопиридинона **7 г** (таблица 8, приложение 5) характеризуется наличием сигнала амидного карбонильного атома углерода пиридинового цикла при 160.32 м.д., а наиболее слабopольный химический сдвиг (161.52 м.д.) принадлежит атому углерода во втором положении пиримидинового цикла. Примеры ЯМР 1H спектров соединений **7 в, к** приведены в приложениях 6, 7.

Таблица 6

Данные спектров ЯМР 1H соединений **5а-д** и **7а-к**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
5а	2.58 (3H, с, Me); 2.92, 3.11 (3H+3H оба с, CH_3NCH_3); 3.85 (3H, с, OMe); 5.05 (1H д, СН-винил., $J=10$); 8.00 (1H д, СН-винил, $J=10$); 8.84(1H, с, пиримидин)
5б	2.93, 3.12 (3H+3H оба с, CH_3NCH_3); 3.92 (3H, с, OMe); 5.05 (1H д,

	СН-винил, $J=10$); 7.21-7.32 (5Н, м, аром.); 8.00 (1Н д, СН-винил, $J=10$); 8.85(1Н, с, пиримидин)
5в	1.22 (3Н, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 1.44-1.76 (6Н, м, 3 CH_2 -пиперидин); 2.93, 3.12 (3Н+3Н оба с, CH_3NCH_3); 3.81 (4Н, м, 2 CH_2 -пиперидин); 4.20 (2Н, кв, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 5.05 (1Н д, СН-винил, $J=10$); 8.00 (1Н д, СН-винил, $J=10$); 8.78 (1Н, с, пиримидин)
5г	1.22 (3Н, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.93, 3.12 (3Н+3Н оба с, CH_3NCH_3); 3.67-3.84 (8Н, м, 4 CH_2 -морфолин); 4.20 (2Н, кв, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 5.07 (1Н д, СН-винил, $J=10$); 8.04 (1Н д, СН-винил, $J=10$); 8.79 (1Н, с, пиримидин)
5д	2.41 (3Н, с, NMe); 2.89 (4Н, т, 2 CH_2 -пиперазин, $J=21$); 3.12 (3Н+3Н оба с, CH_3NCH_3); 3.92 (3Н, с, OMe); 4.12 (4Н, т, 2 CH_2 -пиперазин, $J=21$); 5.07 (1Н д, СН-винил, $J=10$); 8.04 (1Н д, СН-винил, $J=10$); 8.79 (1Н, с, пиримидин)
7а	2.58 (3Н, с, Me); 2.95 (2Н, т, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $J=15$); 3.64 (4Н, м, 2 CH_2 -морфолин); 3.85 (4Н, м, 2 CH_2 -морфолин); 4.12 (2Н, т, CH_2 , $J=15$); 6.11 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.11-7.29 (5Н, м, фенил); 7.50 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.02 (1Н, с, пиримидин)
7б	5.12 (2Н, с, CH_2); 6.14 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.02-7.36 (10Н, м, аром.); 7.51 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.03(1Н, с, пиримидин)
7в	1.51-1.68 (6Н, м, 3 CH_2 -пиперидин); 3.03 (2Н, т, CH_2 , $J=14$); 3.69 (3Н, с, MeO); 3.84 (4Н, м, 2 CH_2 -пиперидин); 4.12 (2Н, т, CH_2 , $J=14$); 6.10 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 6.70 (1Н, дд, СН-индол, $J=2.5$, $J=20$); 7.06 (2Н, дд, 2СН-индол, $J=2.5$, $J=17$); 7.22 (1Н, дд, СН-индол, $J=8$); 7.50 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.06(1Н, с, пиримидин); 10.68 (1Н, с, NH-индол)
7г	3.65 (4Н, м, 2 CH_2 -морфолин); 3.84 (4Н, м, 2 CH_2 -морфолин); 6.15 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.14-7.45 (5Н, м, аром.); 7.55 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.03(1Н, с, пиримидин)

7д	3.67 (4Н, м, 2 CH ₂ -морфолин); 3.86 (4Н, м, 2 CH ₂ -морфолин); 6.18 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.11-7.39 (5Н, м, аром.); 7.55 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.06 (1Н, с, пиримидин); 11,6 (1Н, уш, NH)
7е	1.51-1.68 (6Н, м, 3CH ₂ -пиперидин); 3.76 (3Н, с, MeO); 3.88 (4Н, м, 2CH ₂ -пиперидин); 5.09 (2Н, с, CH ₂); 6.12 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.09-7.31 (4Н, м, аром.); 7.56 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.06(1Н, с, пиримидин)
7ж	3.04 (2Н, т, CH ₂ , $J=14$); 4.14 (2Н, т, CH ₂ , $J=14$); 6.11 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 6.88 (1Н, д, СН-индол); 7,05-7.29 (4Н, м, 4CH-индол); 7.50 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.08 (1Н, с, СН-пиримидин); 10.69 (1Н, с, NH-индол)
7з	1,54-2.19 (6Н, м, 6CH-циклопентил); 2,31 (3Н, с, CH ₃ N); 2.39-2,48 (4Н, м, 2CH ₂ -пиперазин); 3.86-3,98 (4Н, м, 2CH ₂ -пиперазин); 5.09-5.22 (1Н, м, СН-циклопентил); 6.18 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.49 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.05 (1Н, с, пиримидин)
7и	1.50-1.66 (6Н, м, 3CH ₂ -пиперидин); 3.82 (4Н, м, 2 CH ₂ -пиперидин); 6.15 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.14-7.45 (5Н, м, аром.); 7.55 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.03(1Н, с, пиримидин)
7к	2.94 (2Н, т, CH ₂ , $J=16$); 3.67 (4Н, м, 2 CH ₂ -морфолин); 3.85 (4Н, м, 2 CH ₂ -морфолин); 4.10 (2Н, т, CH ₂ , $J=16$); 6.15 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.18-7.31 (5Н, м, фенил); 7.56 (1Н, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.06(1Н, с, пиримидин)

Таблица 7

Масс-спектр соединения **7 и**

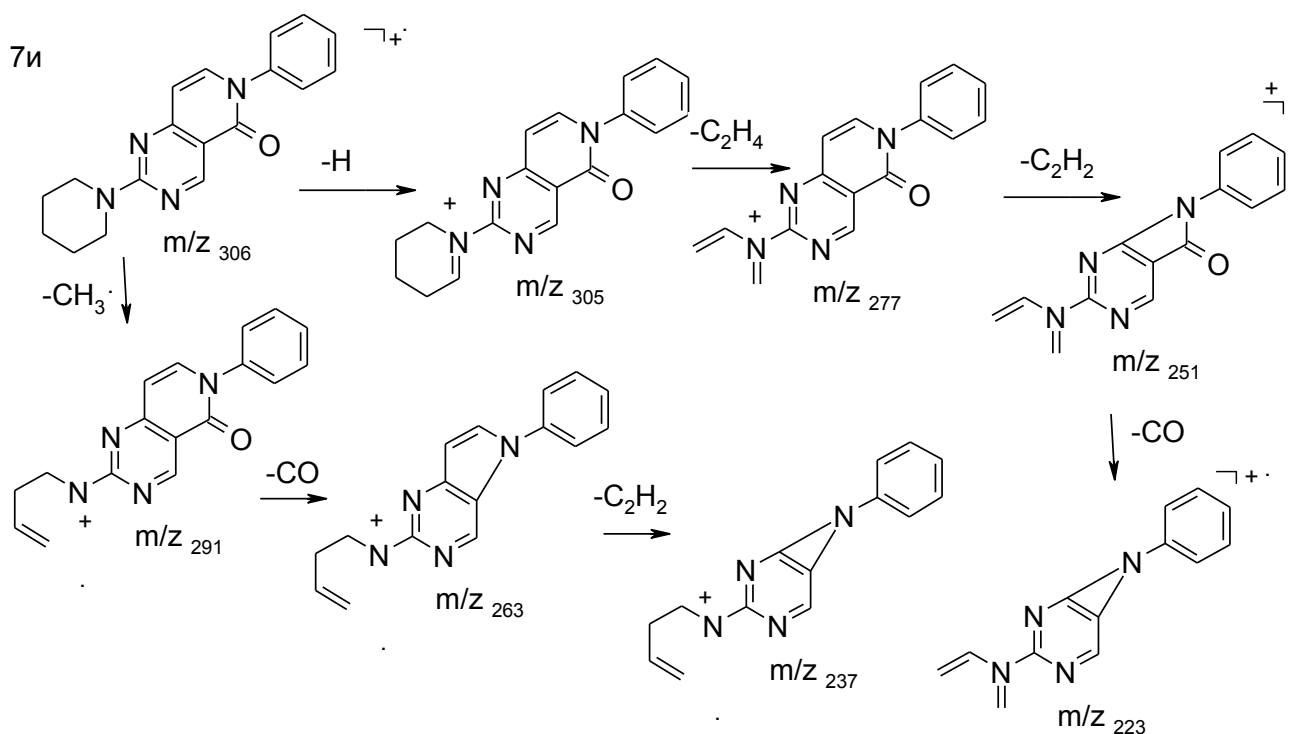
Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
7и	306 (100); 291 (31); 277 (62); 263 (53); 251 (28); 250 (23); 237 (14); 223 (24)

Данные спектра ЯМР ^{13}C соединения **7 г**

Соединение	δ , м.д., DMSO-d_6
7г	44.02 (2C, CH_2NCH_2 -морфолин), 66.02 (2C, CH_2OCH_2 -морфолин), 104.97 (1C, CH -пиридин), 110.03 (1C, CH -пиримидопиридин (узловой)), 126.96 (2C, фенил), 128.13 (1C, фенил), 129.13 (2C, фенил), 140.27 (1C, CH -пиридин), 142.09 (1C, N-C-фенил), 160.19 (2C, CH -пиримидин +C-пиримидопиридин (узловой)), 160.32 (1C, CO), 161.52 (1C, C(2)-пиримидин)

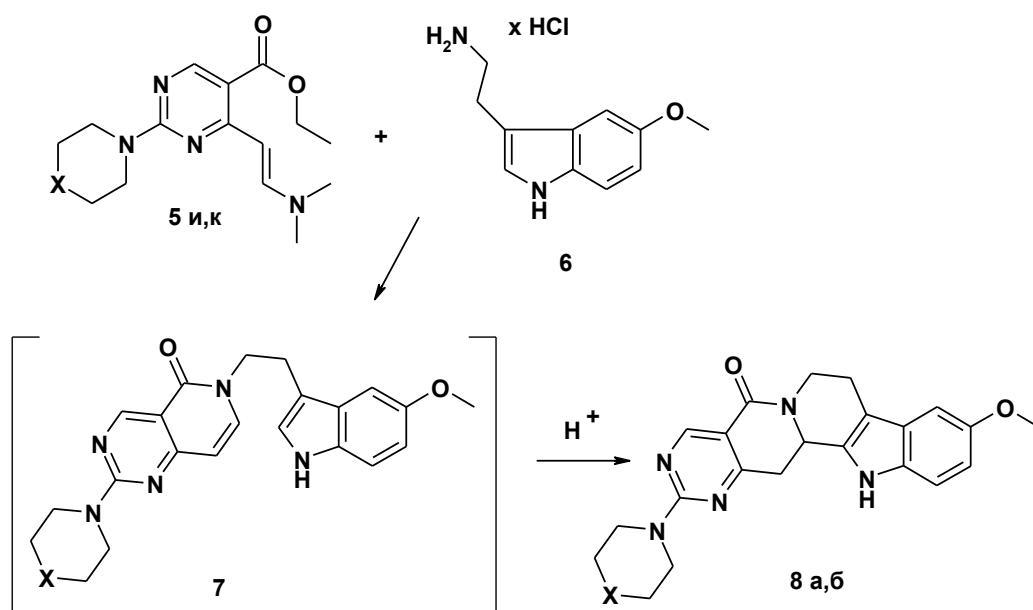
Фрагментация молекулярного иона **7 и** протекает по двум направлениям (Схема 4). В любом случае сначала разрушается пиперидиновый цикл, а затем пиридиновый. В приложении 8 приведен пример масс-спектра пиримидопиридина **7 и**.

Схема 4



Продолжая исследования реакционной способности 4-[2-диметиламино-1-винил]-5-карбоэтоксипиримидинов **5 и, к** в реакциях с первичными аминами, неожиданно обнаружено, что при взаимодействии с гидрохлоридом 5-метокситриптамина в диметилформамиде, вместо ожидаемых пиримидопиридинонов **7в, ж**, в результате каскадной реакции образуются производные новой гетероциклической системы - конденсированные пентациклические 10-метокси-2-R-8,13,13b,14-тетрагидроиндола[2,3-a]пиримидо[5,4-g]хинолизин-5(7H)-оны **8 а, б** [24]. Поскольку, при введении в эту реакцию триптамина в виде оснований образуются только пиримидопиридиноны **7 в, ж**, совершенно очевидно, что дальнейшая циклизация проходит через катализируемое хлороводородом внутримолекулярное присоединение индольного фрагмента по двойной связи пиридинового цикла в первоначально образующихся пиримидопиридинонах **7 в-ж**. (схема 5).

Схема 5



8 а X = CH₂; **б** X = O.

В ЯМР ¹H спектрах соединений **8 а, б** отсутствуют характерные дуплетные сигналы двух пиримидопиридиновых протонов, а содержатся мультиплеты СН- и СН₂-групп (δ 2,7-2,9, 3,5 и 4,9-5,1 м.д.) тетрагидрохинолизинового

цикла. На спектрах ^1H - ^1H NOESY **8 а, б** имеются интенсивные корреляционные пики протонов CH - и CH_2 -групп хинолизинового цикла, а масс-спектры содержат устойчивые молекулярные ионы. Характеристики и спектральные данные этих веществ приведены в таблицах 9-11.

Таблица 9

Характеристики соединений **8 а,б**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
8а	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$	$\frac{68.00}{68.47}$	$\frac{6.21}{6.25}$	$\frac{17.58}{17.36}$	264-266	74
8б	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$	$\frac{65.74}{65.17}$	$\frac{5.78}{5.72}$	$\frac{17.45}{17.27}$	295-297	68

Таблица 10

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **8 а,б**

Соединение	δ , м.д., DMSO-d_6 , J , Гц
8а	1.52-1.76 (6H, м, 3CH_2 -пиперидин); 2.69 (1H, м, CH_2 -инд.-хинолизин); 2.82 (1H, уш. дд, CH_2 -инд.-хинолизин, $J = 15,0$, $J = 3,9$); 2.91 (1H, м, CH_2N , хинолизин, $J = 12,5$, $J = 3,9$); 2.94 (1H, дд, CH_2 , пирим.-хинолизин, $J=16,5$, $J = 12,9$); 3.50 (1H, дд, CH_2 , пирим.-хинолизин, $J = 16,5$, $J = 4,2$); 3.67 (4H т, CH_2NCH_2 , пиперидин, $J = 4,9$); 3.75 (3H, с, OCH_3); 4.91 (1H, м, CH_2N , хинолизин, $J = 12,5$, $J = 3,9$); 5.07 (1H, уш. дд, CHN , хинолизин, $J = 12,9$, $J = 4,2$); 6.68 (1H, дд, бенз., $J=8,7$, $J = 2,4$); 6.96 (1H, д, бенз., $J=2,4$); 7.20 (1H, д, бенз., $J=8,7$); 8.71 (1H, с, пирим.); 10.72 (1H, с, NH)

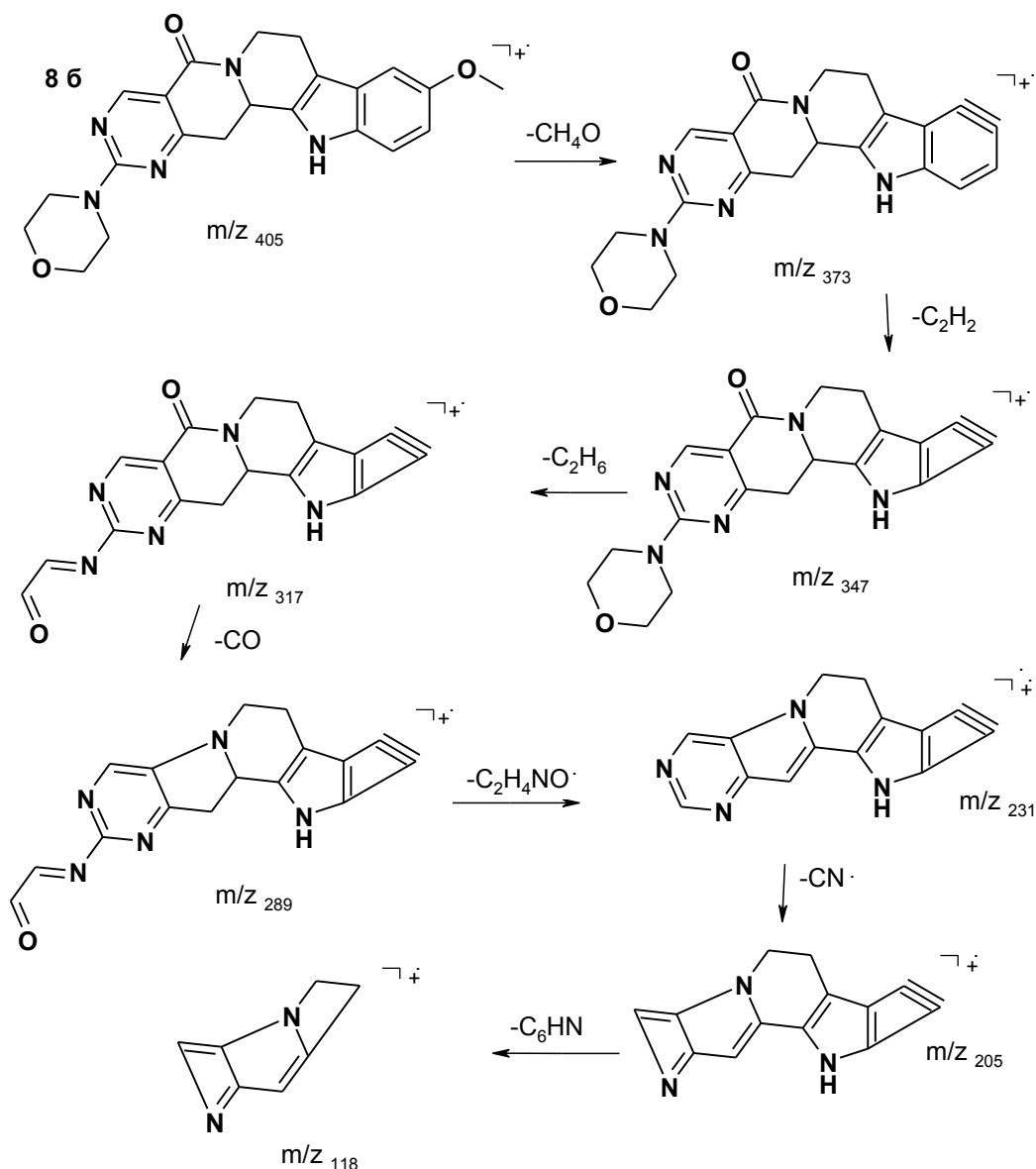
86	2.70 (1H, м, CH ₂ , инд.-хинолизин); 2.83 (1H, уш. дд, CH ₂ , инд.-хинолизин, $J = 15,0$, $J = 3,9$); 2.92 (1H, м, CH ₂ N, хинолизин, $J = 12,5$, $J = 3,9$); 2.94 (1H, дд, CH ₂ , пирим.-хинолизин, $J=16,5$, $J = 12,9$); 3.50 (1H, дд, CH ₂ , пирим.-хинолизин, $J = 16,5$, $J = 4,2$); 3.68 (4H, т, CH ₂ NCH ₂ , морфолин, $J = 4,9$); 3.76 (3H, с, OCH ₃); 3.84 (4H т, CH ₂ OCH ₂ , морфолин, $J = 4,9$); 4.91 (1H, м, CH ₂ N, хинолизин, $J = 12,5$, $J = 3,9$); 5.07 (1H, уш. дд, CHN, хинолизин, $J = 12,9$, $J = 4,2$); 6.73 (1H, дд, бенз., $J=8,7$, $J = 2,4$); 6.96 (1H, д, бенз., $J=2,4$); 7.23 (1H, д, бенз., $J=8,7$); 8.75 (1H, с, пирим.); 10.86 (1H, с, NH)
-----------	--

Таблица 11

Масс-спектр соединения **8 б**

Соединение	m/z (I _{отн} , %)
86	405 (100), 389 (2), 374 (8), 373 (29), 372 (30), 361 (8), 359 (9), 358 (14), 348 (9); 347 (8); 346 (27), 333 (6), 331 (7), 317 (25), 300 (5), 290 (4), 289 (3), 258 (4), 245 (4), 231 (6), 221 (3), 218 (5), 206 (7) 205 (7)

Как видно из таблицы 11, фрагментация молекулярного иона хинолизина **8 б** протекает по нескольким направлениям, одно из которых приведено на схеме 6. Предполагается, что на первом этапе фрагментации происходит отщепление частицы CH₄O с образованием дегидробензольного цикла. Деструкция полученного фрагментарного иона осуществляется путем последовательного выброса молекул C₂H₂ и C₂H₆. Далее происходит элиминирование CO и отщепление частицы C₂H₄NO приводящее к образованию фрагментарного иона с m/z 231. Затем происходит разрушение пиримидинового и пиррольного циклов. Примеры масс-спектра, спектра ЯМР ¹H и результат NOESY эксперимента для соединения **8 б** представлены в приложениях 9, 10.

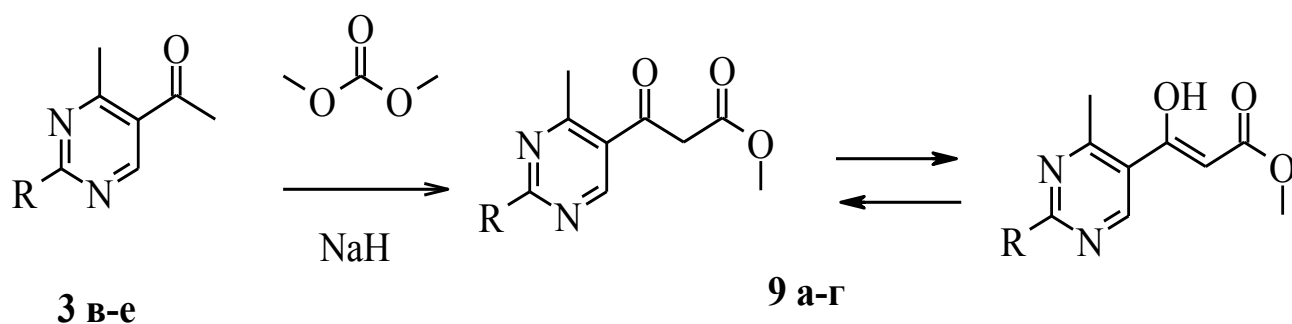


1.1.2 Функционализация 4-метил-5-ацетилпиримидинов по ацетильной группе

Широко распространенная и изученная конденсация Кляйзена, в которой принимают участие карбонильная и активированная метильная группы, не теряет своей актуальности в современном органическом синтезе [25-32]. В работах [33, 34] описан синтез 2-метилмеркапто-4-хлорпиримидин-5-ил-3-оксопропионовых эфиров из хлорангидридов 2-метилмеркапто-4-хлорпиримидин-5-илкарбоновых кислот, на основе которых аннелированием

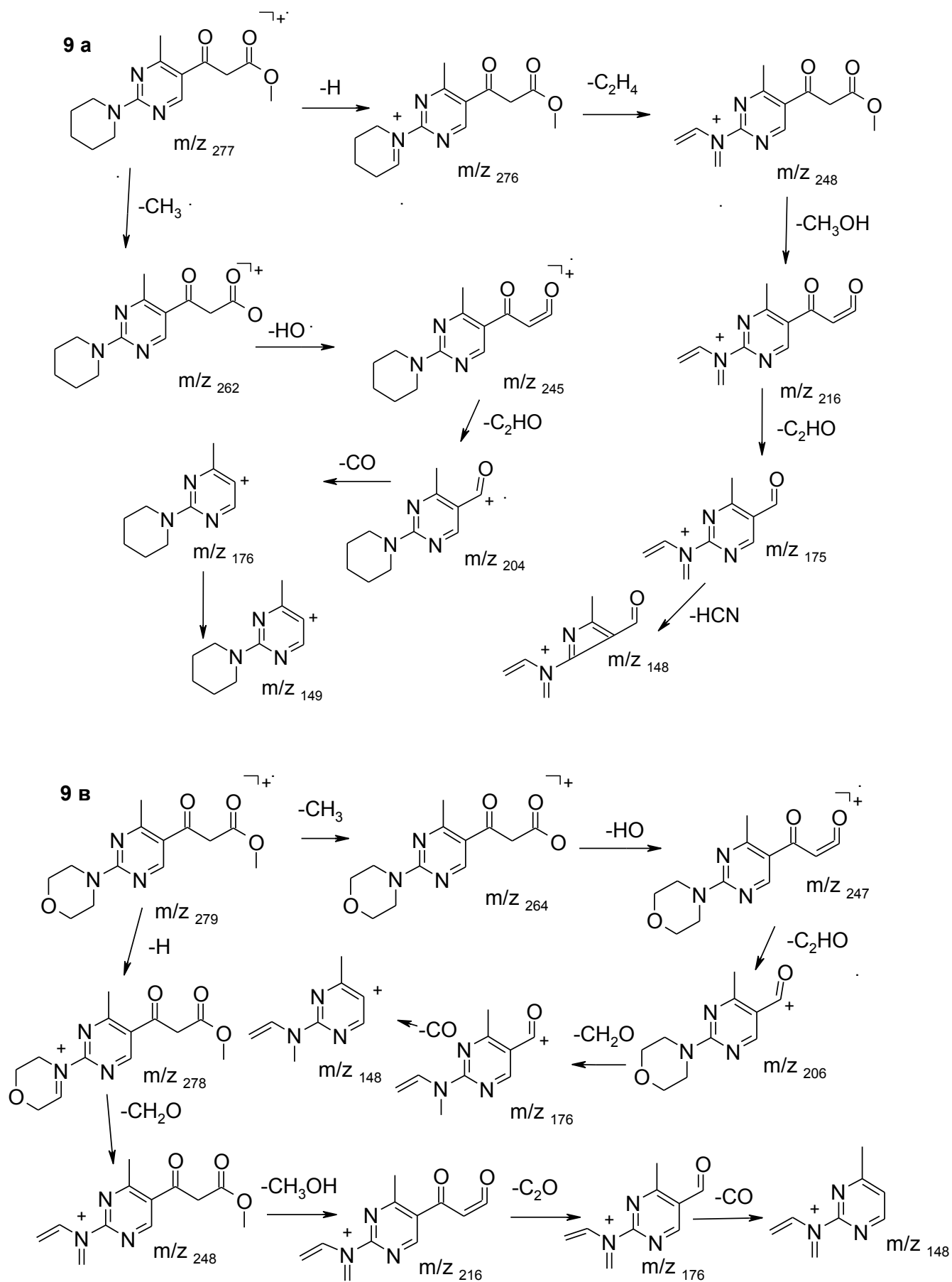
пиридинового цикла получены пиридо[2,3-d]пиримидин-5-оны проявляющие противоопухолевую и противовоспалительную активность. Нами показано, что подобная конденсация может быть распространена и на 4-метил-5-ацетилпиримидины **3 а-е**. Найдено, что последние вступают в конденсацию с диметилкарбонатом, образуя метиловые эфиры 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовых кислот **9 а-г** (схема 7). Оптимальными условиями проведения реакции является энергичное перемешивание смеси компонентов и двукратного количества гидрида натрия в сухом толуоле при температуре 40-60°C.

Схема 7



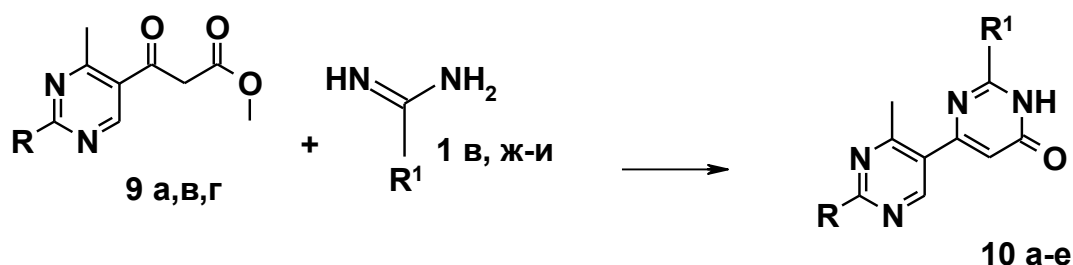
9 а R=пиперидин-1-ил; **б** R=пирролидин-1-ил; **в** R=морфолин-4-ил; **г** R=1-метилпиперазин-4-ил

ЯМР ^1H спектры соединений **9 а-г**, снятые в ДМСО- d_6 , содержат сигналы CH_2 групп кетонной формы при 3.9 м.д. Доля сигналов протонов СН-группы при 5,3м.д. и ОН-группы при 12.5 м.д., относящихся к енольной таутомерной форме, не превышает 3%. Пример ЯМР ^1H спектра снятого для кетоэфира **9 а** представлен в приложении 11. В масс-спектрах этих веществ наблюдаются устойчивые молекулярные ионы, дефрагментация которых начинается с разрушения β -дикарбонильного фрагмента (схема 8). Параллельно фрагментации подвергается пиперидиновый или морфолиновый циклы, самым устойчивым к электронному удару является пиримидиновое ядро. Результаты масс-спектроскопических исследований веществ **9 а, в** представлены в таблице 14, примеры спектров приведены в приложениях .12 и 13.



Наличие у пиримидинов **9 а-г** 1,3-кетозфирной группировки, делает возможным рассматривать их как перспективные реагенты для конструирования второй линейно связанной пиримидиновой системы. [34-39]. Установлено, что при взаимодействии эфиров **9 а, в, г** с амидином **1 в** и гуанидинами **1 ж-и** в кипящем диметилформамиде, образуются 2- R^1 -6-(2- R -4-метилпиримидин-5-ил)-3Н-пиримидин-4-оны **10 а-е** (схема 8) [40]. В ЯМР ^1H спектрах веществ **10 а-е** отсутствуют сигналы протонов метиленовых и метокси групп кетозфирного фрагмента, а наблюдаются уширенные сигналы NH-протонов при ~ 11 м.д. и синглеты СН-протонов пиримидинового цикла при ~ 5.8 м.д.

Схема 8



1 ж $R^1 = \text{PhNH}$, **з** $R^1 = 4\text{-F-PhNH}$, **и** $R^1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$

10 а $R = \text{пиперидин-1-ил}$, $R^1 = 4\text{-F-PhNH}$; **10 б** $R = \text{морфолин-4-ил}$, $R^1 = \text{пиперидин-1-ил}$; **10 в** $R = \text{морфолин-4-ил}$, $R^1 = \text{PhNH}$; **10 г** $R = \text{пиперидин-1-ил}$, $R^1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$; **10 д** $R = 1\text{-метилпиперазин-4-ил}$, $R^1 = \text{пиперидин-1-ил}$; **10 е** $R = \text{морфолин-4-ил}$, $R^1 = 4\text{-F-PhNH}$

Характеристики и спектральные данные соединений **9 а-г** и **10 а-е** представлены в таблицах 12-13.

Таблица 12

Характеристики соединений **9 а-г**, **10а-е**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено (%)			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		

9a	$C_{14}H_{19}N_3O_3$	$\frac{59.98}{60.63}$	$\frac{6.87}{6.91}$	$\frac{15.06}{15.15}$	62-64	69
9б	$C_{13}H_{17}N_3O_3$	$\frac{59.87}{59.30}$	$\frac{6.53}{6.51}$	$\frac{16.02}{15.96}$	77-79	65
9в	$C_{13}H_{17}N_3O_4$	$\frac{56.34}{55.91}$	$\frac{6.17}{6.14}$	$\frac{15.00}{15.04}$	90-92	75
9г	$C_{14}H_{20}N_4O_3$	$\frac{58.25}{57.52}$	$\frac{7.20}{6.90}$	$\frac{18.97}{19.16}$	96-98	47
10a	$C_{20}H_{21}FN_6O$	$\frac{63.53}{63.15}$	$\frac{5.53}{5.56}$	$\frac{22.12}{22.09}$	253-255	78
10б	$C_{18}H_{24}N_6O_2$	$\frac{60.95}{60.66}$	$\frac{6.76}{6.79}$	$\frac{23.50}{23.58}$	245-247	67
10в	$C_{19}H_{20}N_6O_2$	$\frac{62.28}{62.62}$	$\frac{5.56}{5.53}$	$\frac{23.11}{23.06}$	274-276	83
10г	$C_{22}H_{26}N_6O$	$\frac{70.58}{67.67}$	$\frac{6.67}{6.71}$	$\frac{21.59}{21.52}$	216-218	52
10д	$C_{19}H_{27}N_7O$	$\frac{62.12}{61.77}$	$\frac{7.40}{7.37}$	$\frac{26.44}{26.54}$	236-238	63
10е	$C_{19}H_{19}FN_6O_2$	$\frac{60.05}{59.68}$	$\frac{4.98}{5.01}$	$\frac{22.08}{21.98}$	267-269	64

Таблица 13

Данные спектров ЯМР 1H соединений **9 а-г, 10а-е**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J, Гц
9a	1.45-1.77 (6H, м, 3CH ₂ -пиперидин); 2.55 (3H, с, CH ₃); 3.69 (3H, с, CH ₃ O); 3.84-3.99 (6H, м, CH ₂ NCH ₂ +CH ₂); 8.68 (1H, с, пиримидин)
9б	1.91-2.06 (4H, м, 2CH ₂ -пирролидин); 2.56 (3H, с, CH ₃); 3.69 (3H, с, CH ₃ O); 3.52-3.57 (4H, м, 2CH ₂ -пирролидин); 8.70 (1H, с, пиримидин)
9в	2.55 (3H, с, CH ₃); 3.65 (4H, т, CH ₂ OCH ₂) 3.69 (3H, с, CH ₃ O); 3.84-3.98 (6H, м, CH ₂ NCH ₂ +CH ₂); 8.71 (1H, с, пиримидин)
9г	2.35 (3H, с, Me); 2.38-2.50 (6H, м, CH ₂ NCH ₂); 2.55 (с, 3H, CH ₃); 3.69 (с, 3H, CH ₃ O); 3.84-3.98 (м, 6H, CH ₂ NCH ₂ +CH ₂); 8.72 (с, 1H, пиримидин)
10a	1.54-1.78 (6H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ пиперидин); 2.48 (3H, с, CH ₃); 3.78-

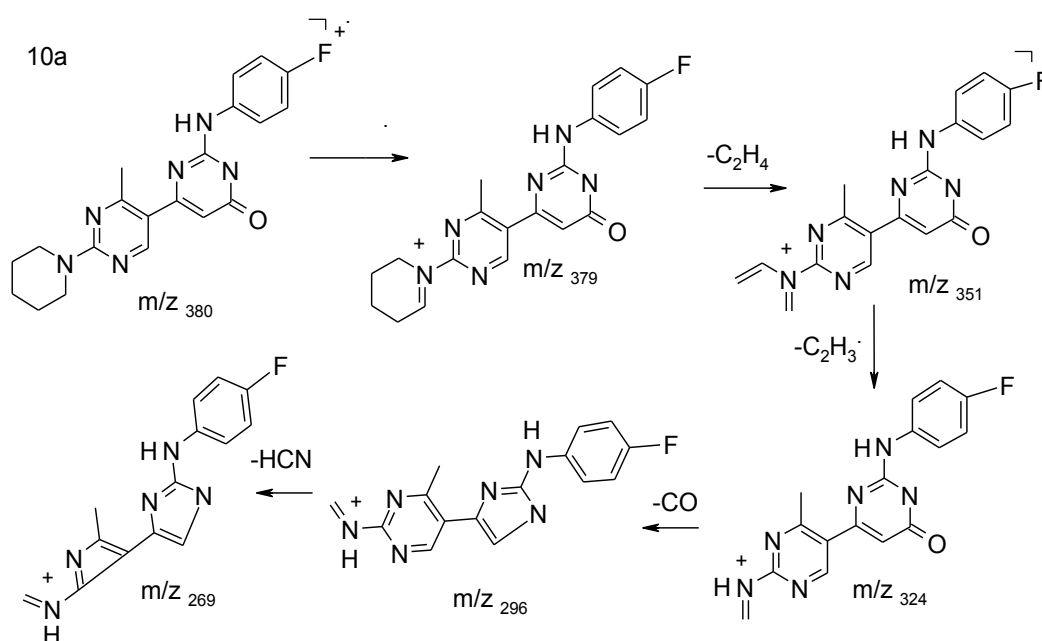
	3.90 (4H, м, CH ₂ NCH ₂); 5.80 (1H, с, СН пиримидинон); 6.91-7.00 (2H, м, аром.); 7.71-7.83 (2H, м, аром.); 8.35 (1H, с, пиримидин); 10.95 (1H, уш.с, NH)
10б	1.52-1.73 (6H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ пиперидин); 2.48 (3H, с, CH ₃); 3.60-3.74 (8H, м, CH ₂ OCH ₂ , + CH ₂ NCH ₂); 3.79 (4H, т, CH ₂ NCH ₂ , J=8); 5.80 (1H, с, СН пиримидинон); 8,35 (1H, с, пиримидин); 10,95 (1H, уш.с, NH)
10в	2.48 (3H, с, CH ₃); 3.67 (4H, т, CH ₂ OCH ₂ , J=8); 3.82 (4H, т, CH ₂ NCH ₂ , J=8); 5.80 (1H, с, СН пиримидинон); 6.88 (1H, т, аром., J=8); 7.22 (2H, т, аром., J=9); 7.75 (2H, д, аром., J=8); 8.39 (1H, с, пиримидин); 10.95 (1H, уш.с, NH)
10г	1.48-1.72 (6H, м, 3CH ₂ -пиперидин); 2.48 (3H, с, CH ₃); 2.72-2.91 (2H, м, CH ₂); 3.40-3.51 (2H, м, CH ₂); 5.53 (1H, с, СН пиримидинон); 6.89-7.19 (6H, м, 5H аром. + NH); 8.42 (1H, с, пиримидин); 10.95 (1H, уш.с, NH)
10д	1.52-1.72 (6H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ пиперидин); 2.35-2.53 (12H, м, CH ₂ NCH ₂ + CH ₂ + NCH ₃ + CH ₃); 3.65 (4H, т, CH ₂ NCH ₂ , J=8); 3.83 (4H, м, CH ₂ NCH ₂); 5.65 (1H, с, СН пиримидинон); 8,30 (1H, с, пиримидин); 10,95 (1H, уш.с, NH)
10е	2.48 (3H, с, CH ₃); 3.67 (4H, т, CH ₂ OCH ₂ , J=8); 3.83 (4H, т, CH ₂ NCH ₂ , J=8); 5.80 (1H, с, СН пиримидинон); 6.91-7.02 (2H, м, аром.); 7.62-7.69 (2H, м, аром.); 8.35 (1H, с, пиримидин); 11.00 (1H, уш.с, NH)

В масс-спектрах пиримидилпиримидонов **10 а-е** присутствуют устойчивые молекулярные ионы. Результаты масс-спектрометрического исследования для соединений **10 а, в, е** представлены в таблице 14, их примеры приведены в приложениях 14-16. Примеры спектров ЯМР ¹H пиримидонов **10 б, в, е** находятся в приложениях 17-19.

Масс-спектры соединений **9a,в** и **10 а,в,е**

Соединение	m/z (I _{отн} , %)
9a	277 (90); 262 (26); 248 (34); 245 (26); 234 (25); 230 (8); 222 (15); 221 (14); 216 (13); 209 (3); 204 (15); 204 (100); 194 (14); 190 (15); 176 (7); 174(8); 162 (12); 148 (26); 120 (13)
9в	279 (98); 264 (9); 248 (100); 247 (11); 236 (10); 234 (28); 222 (42); 216 (21); 209 (3); 206 (96); 194 (9); 190 (8); 176 (5); 162 (11); 148 (7)
10a	380 (100), 279 (23); 365 (25); 351 (40); 337 (25); 324 (24); 311 (8); 296 (10); 269 (2); 228 (2); 190 (6); 160 (9)
10в	364 (67); 333 (78); 319 (11); 307 (31); 218 (0,5); 182(5); 160 (20); 146 (3); 133 (1); 119 (30)
10е	382 (100); 351 (95); 337 (24); 325 (39); 200 (05); 191 (2); 160 (21); 153 (3); 136 (38)

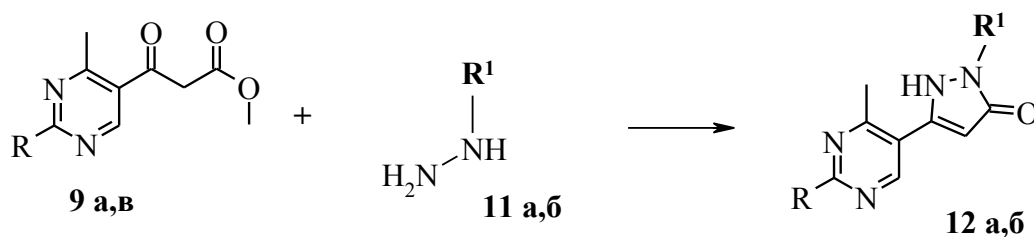
Схема 9



Предполагается, что фрагментация молекулярного иона 2-(4-фторфенил)-6-(2-(пиперидин-1-ил)-4-метилпиримидин-5-ил)-3Н-пиримидин-4-она **10 а** (схема 9) начинается с разрушения пиперидинового цикла путем последовательного элиминирования частиц H , C_2H_4 и C_2H_3 . Далее происходит выброс молекулы CO из пиримидинового кольца и разрушение пиримидинового цикла.

Известно, что одним из классических подходов к синтезу пиразолов является взаимодействие β -дикарбонильных соединений с производными гидразина [41-43]. Нами найдено, что кетоэфиры **9 а, в** также легко и гладко при взаимодействии с гидразином **11 а** и фенилгидразином **11 б** образуют неизвестные ранее линейно связанные 3-(2- R -4-метилпиримидин-5-ил)-1- R^1 -1Н-пиразол-5-оны **12 а, б**.

Схема 10



11 а, 12 а $R^1=H$, R =пиперидин-1-ил **11 б, 12 б** $R^1=Ph$, R =морфолин-4-ил

В спектрах ЯМР 1H пиримидин-5-илпиразолов **12 а, б** вместо набора сигналов протонов кетоэфирной группы наблюдаются сигналы СН-протонов (при 5.45 м.д. **12 а** и 5.73 м.д. **12 б**) и широкие сигналы NH-групп пиразолонового цикла (при ~10.7 м.д. и 11.3 м.д.), для **12 а** и **12 б** соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **12 а, б** наиболее слабopольный химический сдвиг (164 м.д.) принадлежит C-2 углеродному атому пиримидинового цикла, а карбонильному атому углерода пиразол-3-онового цикла соответствует сигнал при 160.00 м.д., что свидетельствует в пользу пиразолоновой, а не пиразолольной таутомерной формы.

Характеристики и спектральные данные соединений **12 а, б** представлены в таблицах 15-18. Примеры ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C спектров этих веществ приведены в приложениях 20-22, примеры масс-спектров в приложениях 23, 24.

Характеристики соединений **12 а,б**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
12a	$C_{13}H_{17}N_5O$	$\frac{59.91}{60.21}$	$\frac{6.64}{6.61}$	$\frac{27.09}{27.01}$	239-241	89
12б	$C_{18}H_{19}N_5O_2$	$\frac{64.67}{64.08}$	$\frac{5.70}{5.68}$	$\frac{20.82}{20.76}$	216-218	63

Таблица 16

Данные спектров ЯМР 1H соединений **12 а,б**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J, Гц
12a	1.52-1.74 (6H, м, 3CH ₂ -пиперидин); 2.40 (3H, с, CH ₃); 3.78 (4H, м, CH ₂ NCH ₂); 5.45 (1H, с, CH пиразол); 8.23 (1H, с, пиримидин); 9.70-11.30 (2H, уш.м, NH + OH)
12б	2.60 (3H, с, CH ₃); 3.69 (4H, т, CH ₂ OCH ₂ , J=8); 3.78 (4H, т, CH ₂ NCH ₂ , J=8); 5.73 (1H, с, CH пиразол); 7.19 (1H, т, аром., J=9); 7.40 (2H, т, аром., J=9); 7.83 (2H, д, аром., J=8); 8.42 (1H, с, пиримидин); 11.30 (уш.с, 1H, OH).

Таблица 17

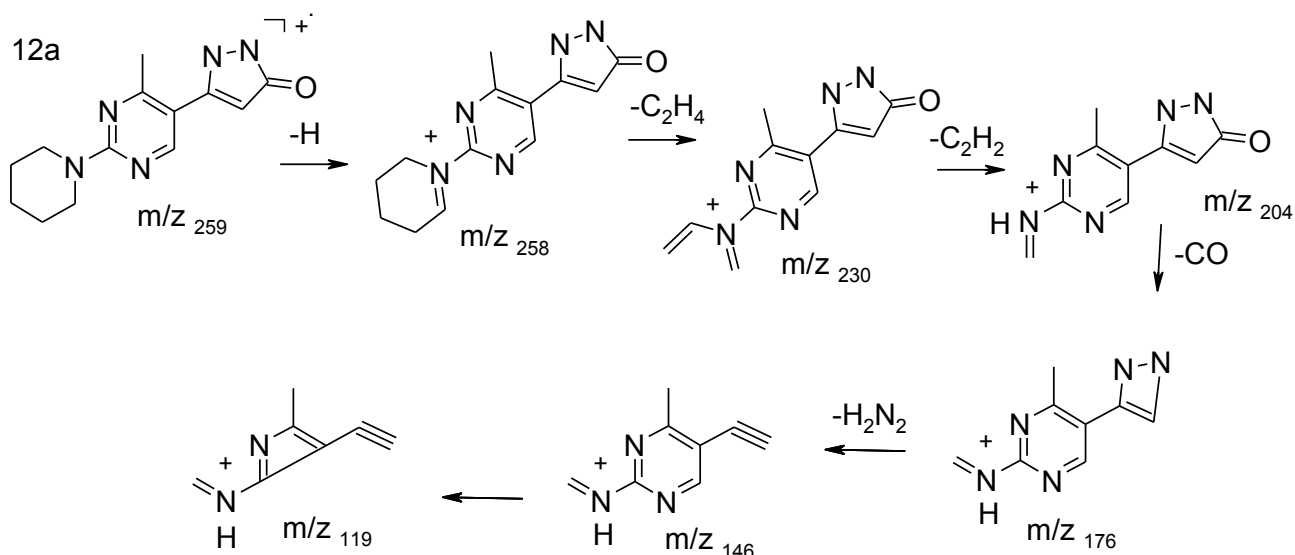
Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений **12 а,б**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6
12a	23.49 (1C, CH ₃), 24.39(1C, CH ₂ -пиперидин), 25.35 (2C, 2CH ₂ -пиперидин), 44.22 (2C, CH ₂ NCH ₂ -пиперидин), 86.95 (1C, CH-пиразол), 115.73 (1C, C-5-пиримидин), 146.69 (1C, CH-пиримидин), 153.11 (1C, C-пиразол), 156.54 (1C, C-4-

	пиримидин), 159.94 (1C, CO), 164.20 (1C, C-2-пиримидин)
12б	24.29 (1C, CH ₃), 43.98 (2C, CH ₂ NCH ₂ -морфолин), 66.06 (2C, CH ₂ OCH ₂ -морфолин), 87.00 (1C, СН-пиразол), 115.81 (1C, C-5-пиримидин), 120.99 (2C, фенил), 125.60 (1C, фенил), 128.95 (2C, фенил), 138.88 (1C, N-C-фенил), 146.82 (1C, СН-пиримидин), 153.27 (1C, C-пиразол), 156.87 (1C, C-4-пиримидин), 160.00 (1C, CO), 164.42 (1C, C-2-пиримидин)

Масс-спектры пиразолонов **12 а, б** характеризуются устойчивыми молекулярными ионами. Фрагментация молекулярного иона пиримидинилпиразолона **12 а** начинается с расщепления пиперидинового цикла, затем из пиразолонового фрагмента элиминирует молекула CO и дефрагментируется пиридиновое кольцо (схема 11). Подобным образом предполагается расщепление молекулярного иона фенилпиразолона **12 б**. После разложения морфолинового фрагмента отщепляется бензольное ядро и с выброса молекулы HCN начинается фрагментация пиримидинового цикла.

Схема 11



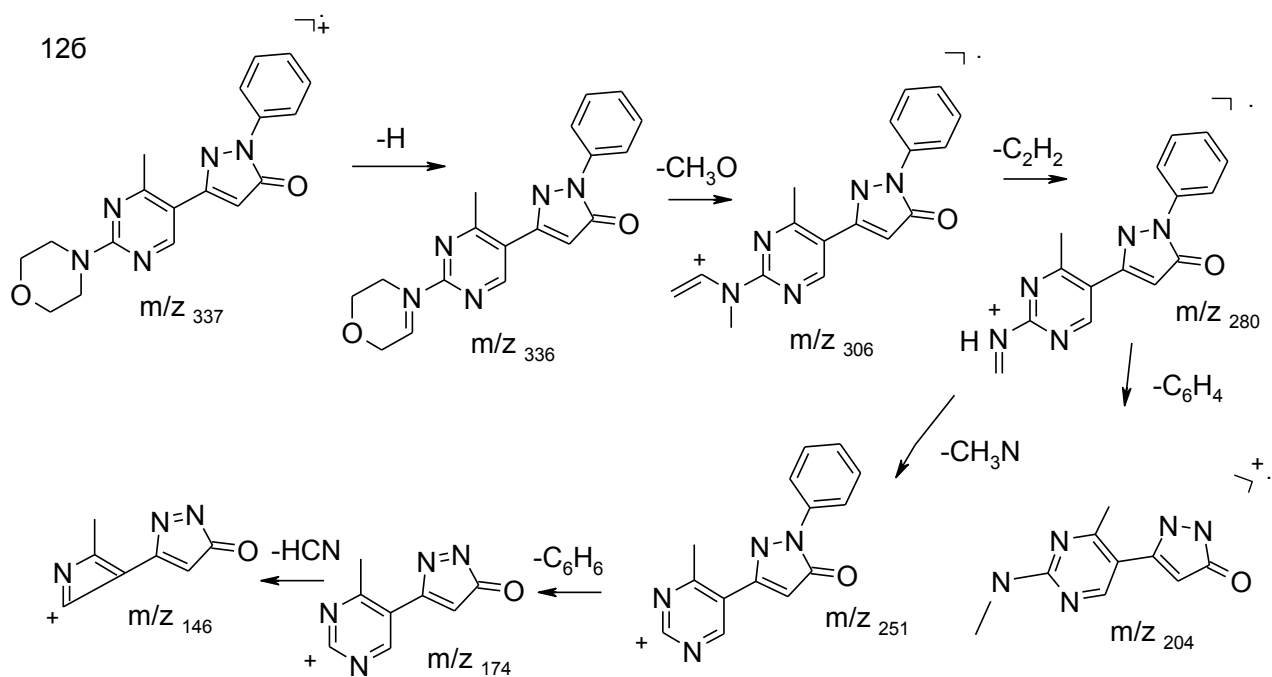


Таблица 18

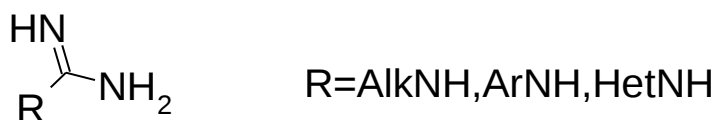
Масс-спектры соединений **12 а,б**

Соединение	m/z ($I_{отн}$, %)
12а	259 (100); 258 (18); 244 (23); 230 (38); 216 (22); 204 (21); 203 (19); 191 (8); 176 (18); 146 (5); 133 (4); 119 (4)
12б	337 (100); 336 (6); 322 (4); 306 (54); 292 (13); 280 (21); 251 (3); 226 (3); 204 (12); 174 (3); 159 (3); 146 (16)

ГЛАВА 2. Каскадные реакции на основе монозамещенных гуанидинов.

Модификация полученных продуктов

Соединения содержащие гуанидиновый фрагмент характеризуются разнообразием возможных реакций и широко используются в органическом синтезе в качестве моно- и динуклеофилов. К настоящему времени в литературе распространены двухкомпонентные методы трансформации гуанидинов в имидазольный [44-47], пиримидиновый [48-64], и триазиновый циклы [65] различной степени гидрированности. Количество известных трехкомпонентных реакций циклизации с участием гуанидинов невелико [66-68]. В данном разделе работы исследованы каскадные реакции монозамещенных алкил-, арил- и гетарилгуанидинов:



1

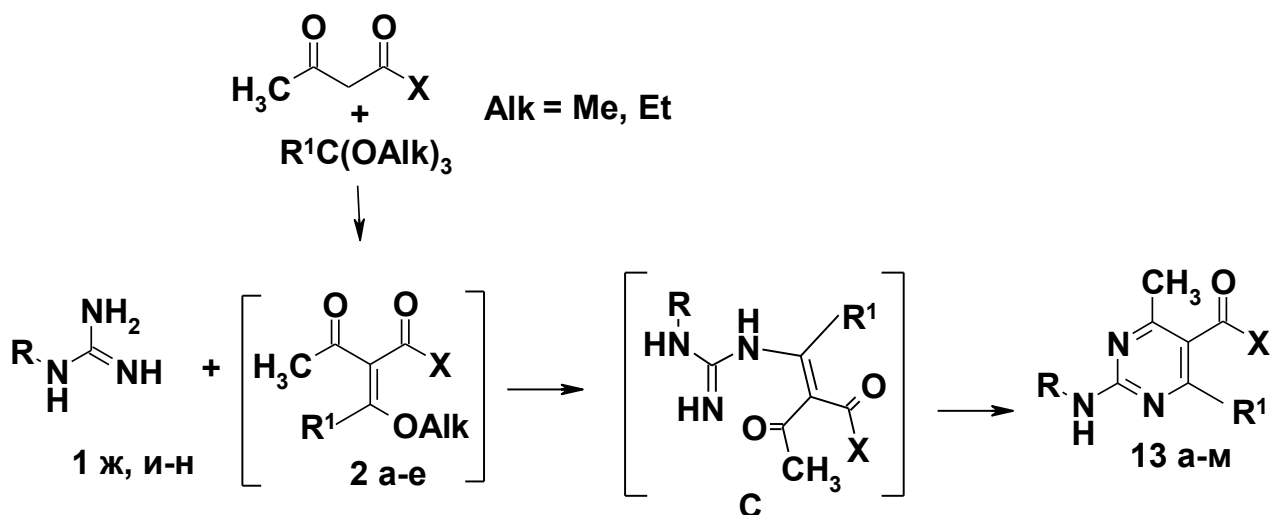
1.2.1 Трехкомпонентные конденсации монозамещенных гуанидинов с ортоэфирами и карбонильными метиленактивными соединениями

Использованные в данном разделе алкилгуанидины синтезированы по методике описанной в [9], арилгуанидины синтезированы по методу указанному в [69]. Гетарилгуанидины, такие как бензоксазол-2-илгуанидин и бензтиазол-2-илгуанидин готовились по прописи приведенной в [70], хиназолин-2-илгуанидины получались аналогично методу приведенному в [71].

При подробном изучении взаимодействия в системе алкил(арил)гуанидин **1 ж-л**, ортоэфир и β -дикарбонильные соединения (ацетоуксусный эфир, ацетилацетон) установлено, что основными продуктами реакции являются пиримидины и дигидропиримидиноны, представляющие собой результат двухкомпонентной циклизации гуанидинов с ацетилацетоном или ацетоуксусным эфиром, описанные ранее. [15,38,72,73]. Тем не менее,

последовательным трехкомпонентным взаимодействием (трансформацией β -дикарбонильного соединения в алкоксиметиленовое производное и далее без выделения последнего введение в реакцию монозамещенного гуанидина) удалось получить 5-ацетил- и 5-карбоалкокси-2-R-аминопиримидины **13 а-м**. В данном варианте каскадной реакции (схема 12), так же как и для амидинов предполагается, что образующееся в начале этоксиалкилиденпроизводное дикарбонильного соединения реагирует с аминогруппой гуанидина и образующийся енаминон **С**, внутримолекулярно циклизуется с образованием пиридинового цикла.

Схема12



1 ж R=Ph, **и** R=PhCH₂CH₂, **к** R=3-CF₃-C₆H₄; **л** R=PhCH₂, **м** R=4-Ph-O-C₆H₄, **н** R=4-CH₃C₆H₄

13 а R=Ph, R¹=H, X=Me; **б** R=3-CF₃-C₆H₄, R¹=H, X=Me; **в** R=PhCH₂, R¹=Me, X=Me; **г** R=PhCH₂CH₂, R¹=H, X=OEt; **д** R=Ph, R¹=H, X=OMe; **е** R=PhCH₂, R¹=H, X=OEt; **ж** R=4-Ph-O-C₆H₄, R¹=H, X=OEt; **з** R=Ph, R¹=Me, X=OMe; **и** R=PhCH₂, R¹=Me, X=OMe, **к** R=PhCH₂, R¹=H, X=Me; **л** R=4-F-C₆H₄, R¹=H, X=OEt; **м** R=4-CH₃C₆H₄, R¹=H, X=OEt

В спектрах ЯМР ¹H, снятых для структур **13 а-м**, присутствуют характерные синглетные сигналы пиримидинового протона при ~8,7 м.д., сигналы протонов аминогрупп при 8,4-8,5 м.д., а так же синглеты протонов 4-

метильных групп пиримидинового цикла при ~2.6 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C снятый для 2-бензиламино-4-метил-5-ацетилпиримидина **13 к** содержит характерный сигнал карбонильного атома углерода ацетильной группы при 195.91 м.д. Характеристики и спектральные данные 2-аминопиримидинов **13 а-м** представлены в таблицах 19-21. Пример ЯМР ^{13}C спектра соединения **13 к** приведен в приложении 25, пример ЯМР ^1H спектра вещества **13 е** в приложении 26.

Таблица 19

Характеристики соединений **13 а-м**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено (%)			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
13а	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$	$\frac{68.98}{68.71}$	$\frac{5.80}{5.77}$	$\frac{18.57}{18.49}$	125-127	69
13б	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	$\frac{57.58}{56.95}$	$\frac{4.14}{4.10}$	$\frac{17.19}{14.23}$	136-138	62
13в	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	$\frac{69.51}{70.56}$	$\frac{6.75}{6.71}$	$\frac{16.20}{16.46}$	88-90	52
13г	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	$\frac{67.05}{67.35}$	$\frac{6.67}{6.71}$	$\frac{14.77}{14.73}$	96-98	47
13д	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$	$\frac{63.53}{64.19}$	$\frac{5.42}{5.39}$	$\frac{17.21}{17.27}$	135-137	78
13е	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	$\frac{60.95}{66.40}$	$\frac{6.76}{6.32}$	$\frac{23.50}{15.49}$	114-116	67
13ж	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$	$\frac{68.28}{68.75}$	$\frac{5.51}{5.48}$	$\frac{12.07}{12.03}$	189-191	83
13з	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$	$\frac{66.22}{65.36}$	$\frac{5.91}{5.88}$	$\frac{16.28}{16.33}$	100-102	52
13и	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	$\frac{62.12}{66.40}$	$\frac{7.40}{6.32}$	$\frac{15.44}{15.49}$	123-125	63
13к	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	$\frac{69.21}{69.69}$	$\frac{6.31}{6.27}$	$\frac{17.49}{17.41}$	112-114	58
13л	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$	$\frac{60.86}{61.08}$	$\frac{5.09}{5.13}$	$\frac{15.47}{15.26}$	108-110	54
13м	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	$\frac{66.97}{66.40}$	$\frac{6.30}{6.32}$	$\frac{17.58}{15.49}$	120-122	53

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **13 а-м**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
13а	2.39 (3H, с, CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3); 7.20-7.43 (5H, м, аром.); 8.48 (1H, с, NH); 8.80 (1H, с, пиримидин)
13б	2.40 (3H, с, CH_3); 2.54 (3H, с, CH_3); 7.23-7.63 (4H, м, аром.); 8.46 (1H, с, NH); 8.76 (1H, с, пиримидин)
13в	2.36 (3H, с, CH_3); 2.42 (6H, с, 2CH_3); 4.47 (2H, д, CH_2 , $J=5.5$); 7.15-7.37 (5H, м, аром.); 8.42 (1H, т, NH, $J = 5.5$)
13г	1.29 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.48 (3H, с, Me); 2.96 (2H, т, CH_2 , $J = 12$); 4.23 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 4.42 (2H, м, CH_2); 7.19-7.38 (5H, м, аром.); 8.43 (1H, т, NH, $J = 5.8$); 8.69 (1H, с, пиримидин)
13д	2.56 (3H, с, CH_3); 3.81 (3H, с, Ome); 7.20-7.43 (5H, м, аром.); 8.49 (1H, т, NH); 8.85 (1H, с, пиримидин)
13е	1.29 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.50 (3H, с, Me); 4.24 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 4.56 (2H, д, CH_2 , $J=5.5$); 7.19-7.34 (5H, м, аром.); 8.43 (1H, т, NH, $J = 5.8$); 8.68 (1H, с, пиримидин)
13ж	1.29 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.56 (3H, с, CH_3); 4.23 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 6.95-7.14 (5H, м, аром.); 7.22-7.41 (8H, м, аром.); 7.79-7.83 (2H, м, аром.); 8.49 (1H, с, NH); 8.85 (1H, с, пиримидин)
13з	2.44 (6H, с, 2CH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3); 7.20-7.43 (5H, м, аром.); 8.47 (1H, т, NH)
13и	2.42 (6H, с, 2CH_3); 3.80 (3H, с, Ome); 4.47 (2H, д, CH_2 , $J=5.5$); 7.15-7.37 (5H, м, аром.); 8.46 (1H, т, NH, $J = 5.5$)
13к	2.36 (3H, с, CH_3); 2.52 (3H, с, CH_3); 4.47 (2H, д, CH_2 , $J=5.5$); 7.15-7.37 (5H, м, аром.); 8.48 (1H, т, NH, $J = 5.5$); 8.85 (1H, с, пиримидин)
13л	1.31 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.3$); 2.58 (3H, с, CH_3); 4.24 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J = 7.3$); 7.03-7.14 (2H, м, аром.); 7.31-7.40 (2H, м, аром.);

	8.49 (1H, с, NH); 8.89 (1H, с, пиримидин)
13м	1.27 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.3$); 2.37 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 4.21 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J = 7.3$); 7.01-7.13 (2H, д, аром., $J = 8$); 7.22-7.31 (2H, д, аром., $J = 8$); 8.49 (1H, с, NH); 8.89 (1H, с, пиримидин)

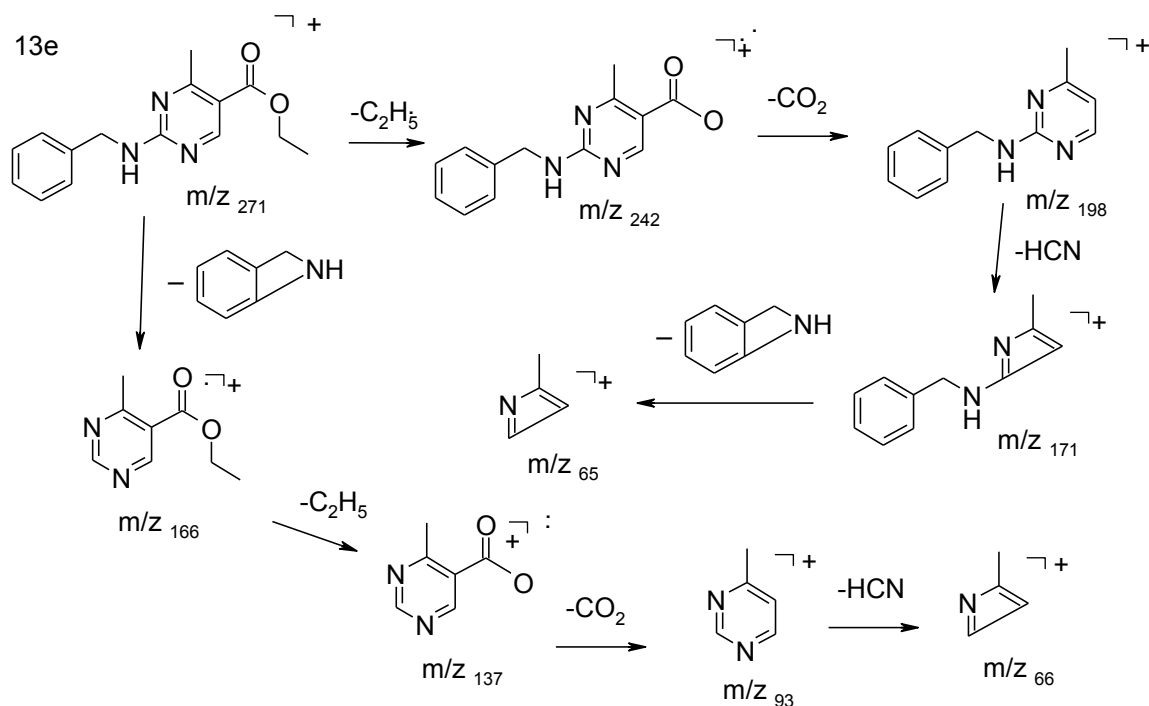
Таблица 21

Данные спектра ЯМР ^{13}C соединения **13к**

Соединение	δ , м.д., DMSO-d_6
13к	25.24 (1C, CH_3), 28.12 (1C, CH_3), 43.90 (1C, 2CH_2); 119.67 (1C, С-5-пиримидин); 126.73-127.33 (4C, фенил); 128.28 (1C, фенил); 139,70 (1C, фенил); 161.57 (1C, С-4-пиримидин); 161.77 (1C, С-2-пиримидин); 169.10 (1C, С-6-пиримидин); 195.91 (1C, CO)

В масс-спектрах соединений **13 а-м** присутствуют соответствующие молекулярные ионы высокой интенсивности. Пример масс-спектра 5-карбоэтоксипиримидина **13 е** приведен в приложении 26 и таблице 22.

Схема 13



Предполагается, что фрагментация молекулярного иона **13 e** (схема 13) проходит по двум основным направлениям. Последовательный выброс частиц C_2H_5 и CO_2 приводит к элиминированию карбоэтоксигруппы, далее происходит разрушение пиримидинового цикла за счет отщепления HCN и отделение бензиламинового блока. Второй путь начинается с отщепления бензиламиногруппы образованием иона с m/z 166, затем по тому же сценарию расщепляется карбоэтоксигруппа и образовавшийся ион 4-метилпиримидина распадается за счет отщепления частицы HCN . Пик высокой интенсивности m/z 106 с $I_{отн}=100\%$ принадлежит, по всей видимости, стабильному осколочному иону бензиламина.

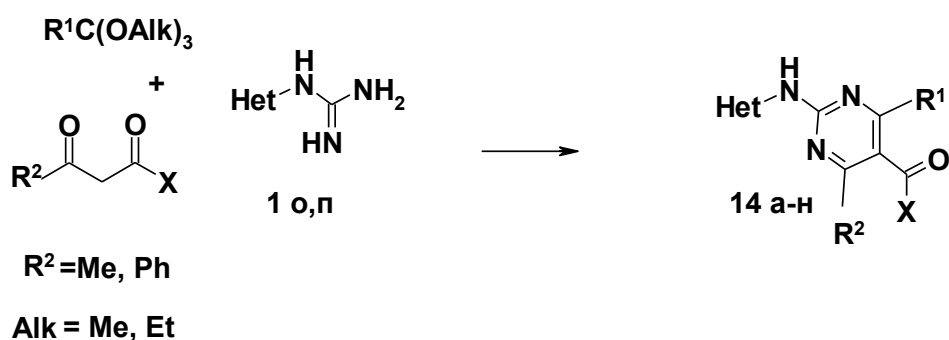
Таблица 22

Масс-спектр соединения **13 e**

Соединение	m/z ($I_{отн}$, %)
13e	271 (96); 256 (2); 242 (27); 226 (25); 199 (2); 194 (4); 166 (17); 156 (3); 148 (2); 138 (5)

Распространяя данную реакцию на гетарилгуанидины нами установлено, что бензоксазолил- и бензтиазолилгуанидины [74,75] **1 о, п** вступают в трехкомпонентное взаимодействие с ортоэфирами и β -дикарбонильными соединениями линейного строения (ацетилацетон, ацетоацетанилиды, ацетоуксусные и бензоилуксусные эфиры), что позволяет в одну стадию получить 5-ацетил- и 5-карбоэтоксизамещенные 4- R^1 -6- R^2 -2-гетариламинпиримидины **14 а-л**, а также 4- R^1 -6- R^2 -2-гетариламинпиримидин-5-карбоксамиды **14 м, н** с выходом 45-65%.

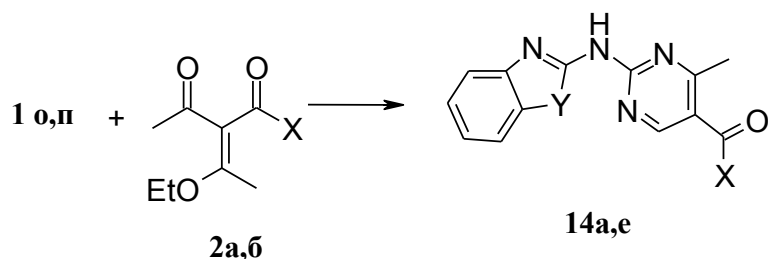
Схема 14



1 о, 14 а, в, д, ж, и, л, м Het=бензоксазол-2-ил; **1 п, 14 б, г, е, з, к, н** Het=бензтиазол-2-ил; **14 а** $R^1=H$, $X=Me$, $R^2=Me$; **14 б** $R^1=H$, $X=Me$, $R^2=Me$; **14 в** $R^1=Me$, $X=Me$, $R^2=Me$; **14 г** $R^1=Me$, $X=Me$, $R^2=Me$; **14 д** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Me$; **14 е** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Me$; **14 ж** $R^1=Me$, $X=OMe$, $R^2=Me$; **14 з** $R^1=Me$, $X=OMe$, $R^2=Me$; **14 и** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Ph$; **14 к** $R^1=Me$, $X=OEt$, $R^2=Ph$; **14 л** $R^1=Me$, $X=OEt$, $R^2=Ph$; **14 м** $R^1=H$, $X=4-MeC_6H_4NH$, $R^2=Me$; **14 н** $R^1=Me$, $X=2-MeC_6H_4NH$, $R^2=Me$

Соединения **14 а, е** получены встречным синтезом: взаимодействием гуанидинов **1 о, п** с этоксиметиленацетилацетоном **2 а** и этоксиметиленацетоацетатом **2 б** (схема 15).

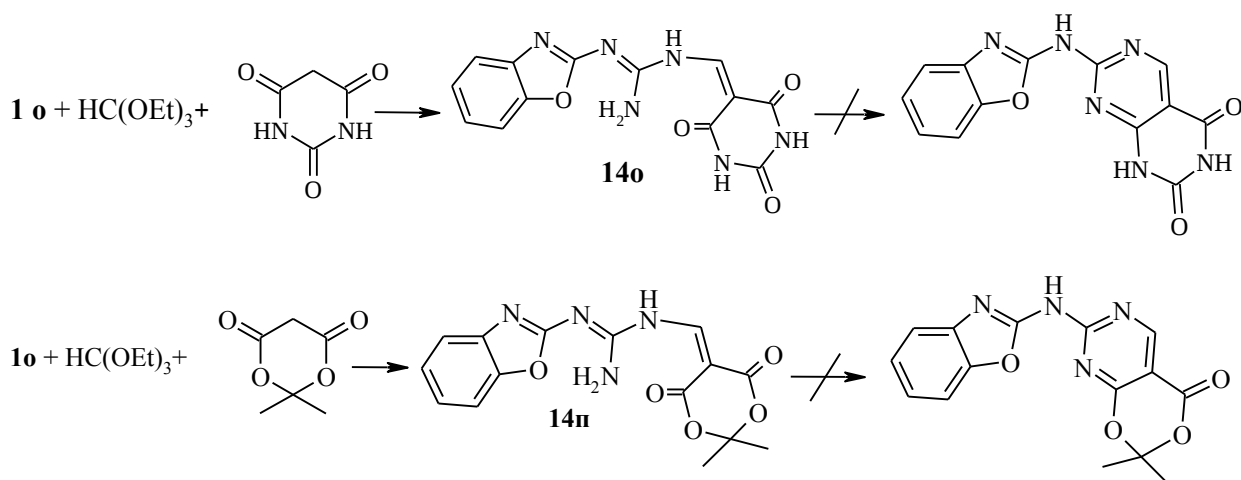
Схема 15



2 а $X=Me$, **2 б** $X=OEt$

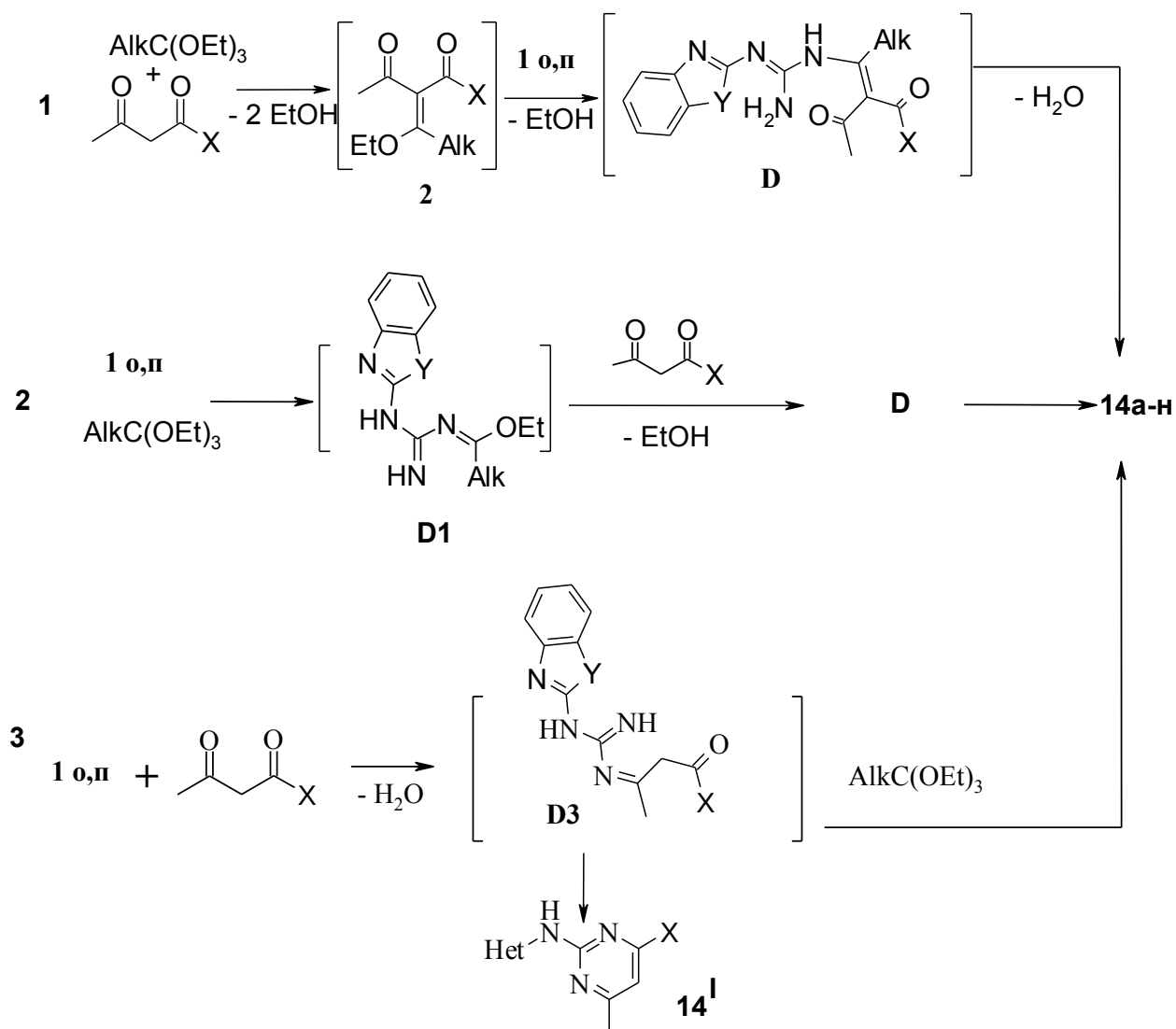
Получение линейного производного барбитуровой кислоты **14 о** и линейного производного кислоты Мельдрума **14 п**, которые далее не циклизируются (схема 16), подтверждают неактивность сложноэфирной и амидных групп в данном взаимодействии.

Схема 16



В изучаемой каскадной реакции можно предположить три возможных направления. Во-первых, взаимодействие ортоэфира с β -дикарбонильным

соединением, приводящее к этоксиалкилиденпроизводному **2**, дальнейшая циклизация которого с гуанидином приводит к конечному продукту, через образование промежуточного интермедиата **D**. Во-вторых, взаимодействие гуанидина и ортоэфира, приводящее к энгуанидину **D1**, конденсация которого с β -дикарбонильным соединением через интермедиат **D** дает пиримидин **14**. И наконец, образование из гетарилгуанидина и β -дикарбонильного соединения промежуточного интермедиата **D3**:



В случае реализации третьего пути, образование продуктов бинарной конденсации **14^I** было бы весьма вероятно. Однако, продукты бинарной циклизации не были обнаружены в реакционной массе. Интермедиат **D1** не удастся обнаружить даже при бинарном взаимодействии гуанидинов **1** с ортоэфиром, что исключает возможность прохождения реакции по второму

пути. С другой стороны, как будет показано ниже соединения **D** были выделены в случае применения циклических β -дикетонов. На основании полученных данных и встречного синтеза соединений **14 а,е** можно предположить, что для данного каскадного процесса наиболее вероятен путь 1.

В ИК-спектре соединения **14 в** наблюдаются следующие полосы поглощения: полоса при 3130 см^{-1} (NH); полоса при 2870 см^{-1} (CH_3); полоса колебаний карбонила в области 1710 см^{-1} ; 1660 см^{-1} (NH); а также полосы ароматических связей $1539, 1520, 1455\text{ см}^{-1}$. ЯМР ^1H спектры соединений **14 а-н** характеризуются наличием сигналов протонов аминогрупп при 11.4-12.7 м.д., а спектры соединений **14 а,б,д,е,и,л,м** кроме того содержат характерные синглетные сигналы пиримидиновых протонов при 8.96-9.11 м.д. Характеристики геттариламинопиримидинов **14 а-н** и энгуанидинов **14 о, п** приведены в таблице 23. Данные ЯМР ^1H и масс-спектропии представлены в таблицах 24, 25. Примеры ЯМР ^1H спектров для веществ **14 в, е** приведены в приложениях 28, 29.

Таблица 23

Характеристики соединений **14 а-п**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено (%)			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
14а	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$	$\frac{62.48}{62.68}$	$\frac{4.54}{4.51}$	$\frac{20.87}{20.88}$	207-209	60
14б	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$	$\frac{59.05}{59.14}$	$\frac{4.43}{4.25}$	$\frac{19.74}{19.70}$	246-248	68
14в	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	$\frac{63.41}{63.82}$	$\frac{4.95}{5.00}$	$\frac{19.77}{19.85}$	171-173	45
14г	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$	$\frac{60.05}{60.38}$	$\frac{4.71}{4.73}$	$\frac{18.70}{18.78}$	199-201	47
14д	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$	$\frac{60.14}{60.40}$	$\frac{4.85}{4.73}$	$\frac{18.68}{18.78}$	223-225	53
14е	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	$\frac{57.31}{57.44}$	$\frac{4.49}{4.63}$	$\frac{17.82}{17.65}$	225-227	57

14ж	$C_{15}H_{14}N_4O_3$	$\frac{60.98}{60.40}$	$\frac{4.69}{4.73}$	$\frac{18.84}{18.78}$	186-188	83
14з	$C_{15}H_{14}N_4O_2S$	$\frac{57.02}{57.31}$	$\frac{4.46}{4.49}$	$\frac{17.93}{17.82}$	216-218	52
14и	$C_{20}H_{16}N_4O_3$	$\frac{66.12}{66.66}$	$\frac{4.53}{4.48}$	$\frac{15.44}{15.55}$	236-238	41
14к	$C_{21}H_{18}N_4O_2S$	$\frac{64.81}{64.60}$	$\frac{4.69}{4.65}$	$\frac{14.44}{14.35}$	217-219	48
14л	$C_{21}H_{18}N_4O_3$	$\frac{66.54}{67.37}$	$\frac{4.89}{4.85}$	$\frac{14.91}{14.96}$	187-188	41
14м	$C_{20}H_{17}N_5O_2$	$\frac{64.26}{66.84}$	$\frac{4.74}{4.77}$	$\frac{19.61}{19.49}$	291-293	32
14н	$C_{21}H_{19}N_5OS$	$\frac{64.26}{64.76}$	$\frac{4.89}{4.92}$	$\frac{17.87}{17.98}$	>300	35
14о	$C_{13}H_{10}N_6O_4$	$\frac{49.69}{49.87}$	$\frac{3.21}{3.25}$	$\frac{26.74}{26.64}$	>300	41
14п	$C_{15}H_{14}N_4O_5$	$\frac{54.55}{54.68}$	$\frac{4.27}{4.48}$	$\frac{16.96}{16.78}$	270-271	40

Таблица 24

Данные спектров ЯМР 1H соединений **14 а-п**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
14а	2.55 (3H, с, CH_3); 2.67 (3H, с, CH_3); 7.28 (2H, м, аром.); 7.58 (2H, м, аром.); 9.11 (1H, с, СН-пиримидин); 11.71 (1H, уш.с, NH)
14б	2.43 (3H, с, CH_3); 2.65 (3H, с, CH_3); 7.23 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.40 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.71 (1H, д, аром., $J=7.4$); 7.89 (1H, д, аром., $J=7.4$); 9.06 (1H, с, СН-пиримидин); 11.23 (1H, уш.с, NH)
14в	2.38 (6H, с, 2 CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3); 7.26 (2H, м, аром.); 7.56 (2H, м, аром.); 11.41 (1H, уш.с, NH)
14г	2.37 (6H, с, 2 CH_3); 2.54 (3H, с, CH_3); 7.25 (2H, м, аром.); 7.54 (2H, м, аром.); 11.40 (1H, уш.с, NH)
14д	1.42 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2$, $J=7.0$); 2.82 (3H, с, CH_3); 4.36 (2H, кв, OCH_2 , $J=7.0$); 7.22 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.36 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.73 (1H, д, аром., $J=7.4$); 7.82 (1H, д, аром., $J=7.4$); 9.00 (1H, с, СН-пиримидин);

	12.10 (1H, уш.с, NH)
14е	1.39 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=7.0$); 2.80 (3H, с, CH_3); 4.37 (2H, кв, OCH_2 , $J=7.0$); 7.26 (2H, м, аром.); 7.43 (2H, м, аром.); 8.96 (1H, с, СН-пиримидин); 12.11 (1H, уш.с, NH)
14ж	2.40 (3H, с, CH_3); 3.69 (1H, с, OCH_3); 7.22 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.36 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.73 (1H, д, аром., $J=7.4$); 7.82 (1H, д, аром., $J=7.4$); 12.10 (1H, уш.с, NH)
14з	2.38 (3H, с, CH_3); 3.68 (1H, с, OCH_3); 7.20 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.34 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.71 (1H, д, аром., $J=7.4$); 7.80 (1H, д, аром., $J=7.4$); 12.07 (1H, уш.с, NH)
14и	1.38 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=7.0$); 2.70 (3H, с, CH_3); 4.39 (2H, кв, OCH_2 , $J=7.0$); 7.12 (2H, м, аром.); 7.33-7.67 (7H, м, аром.); 8.98 (1H, с, СН-пиримидин); 12.16 (1H, уш.с, NH)
14к	1.36 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=7.0$); 2.40 (6H, с, 2CH_3); 4.39 (2H, кв, OCH_2 , $J=7.0$); 7.12 (2H, м, аром.); 7.33-7.67 (7H, м, аром.); 8.98 (1H, с, СН-пиримидин); 12.16 (1H, уш.с, NH)
14л	1.37 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=7.0$); 2.42 (6H, с, 2CH_3); 4.39 (2H, кв, OCH_2 , $J=7.0$); 7.12 (2H, м, аром.); 7.34-7.69 (7H, м, аром.); 8.99 (1H, с, СН-пиримидин); 12.17 (1H, уш.с, NH)
14м	2.31 (3H, с, CH_3); 2.64 (3H, с, CH_3); 7.16-7.35 (4H, м, аром.); 7.53-7.65 (4H, м, аром.); 8.76 (1H, с, СН-пиримидин); 11.27 (1H, с, NH); 11.50 (1H, с, NH)
14н	2.32 (3H, с, CH_3); 2.39 (6H, с, 2CH_3); 7.04-7.42 (4H, м, аром.); 7.54-7.82 (4H, м, аром.); 10.77 (1H, с, NH); 11.72 (1H, с, NH)
14о	1.71 (6H, с, 2CH_3); 7.22 (2H, м, аром.); 7.51 (2H, д, аром., $J=8.0$); 9.08 (1H, д, СН-винил, $J=5.4$); 9.28 (2H, уш.с, NH_2); 11.03 (1H, д, NH, $J=5.4$)
14п	7.23 (2H, м, аром.); 7.51 (2H, д, аром., $J=7.4$); 8.95 (1H, д, СН-винил,

	$J=5.4$); 9.28 (2H, уш.с, NH_2); 11.00 (1H, с, NH барб.); 11.13 (1H, с, NH барб.); 11.41 (1H, д, NH , $J=5.4$)
--	---

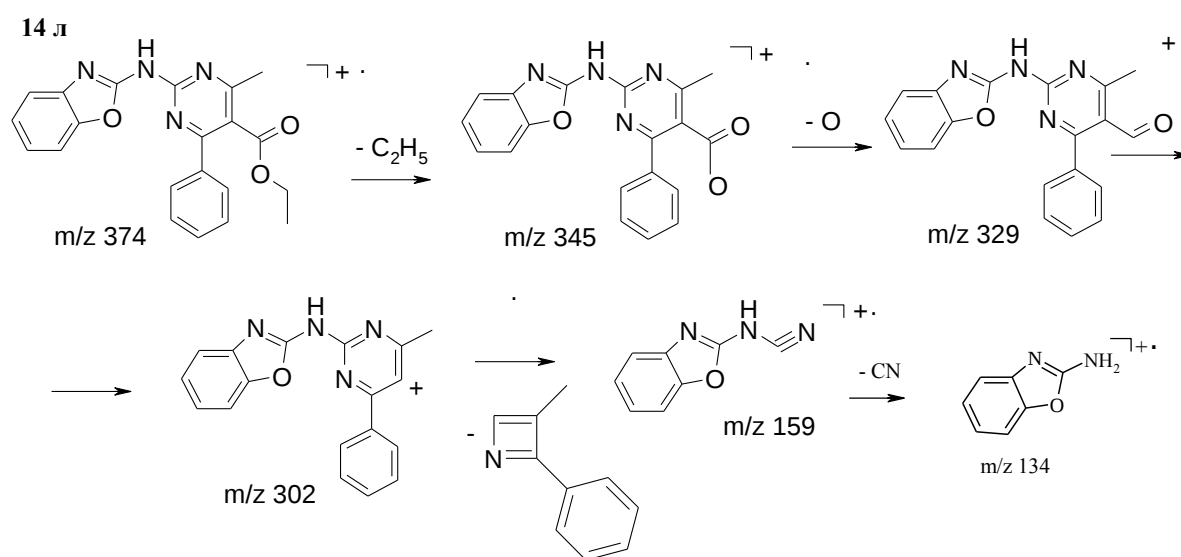
Таблица 25

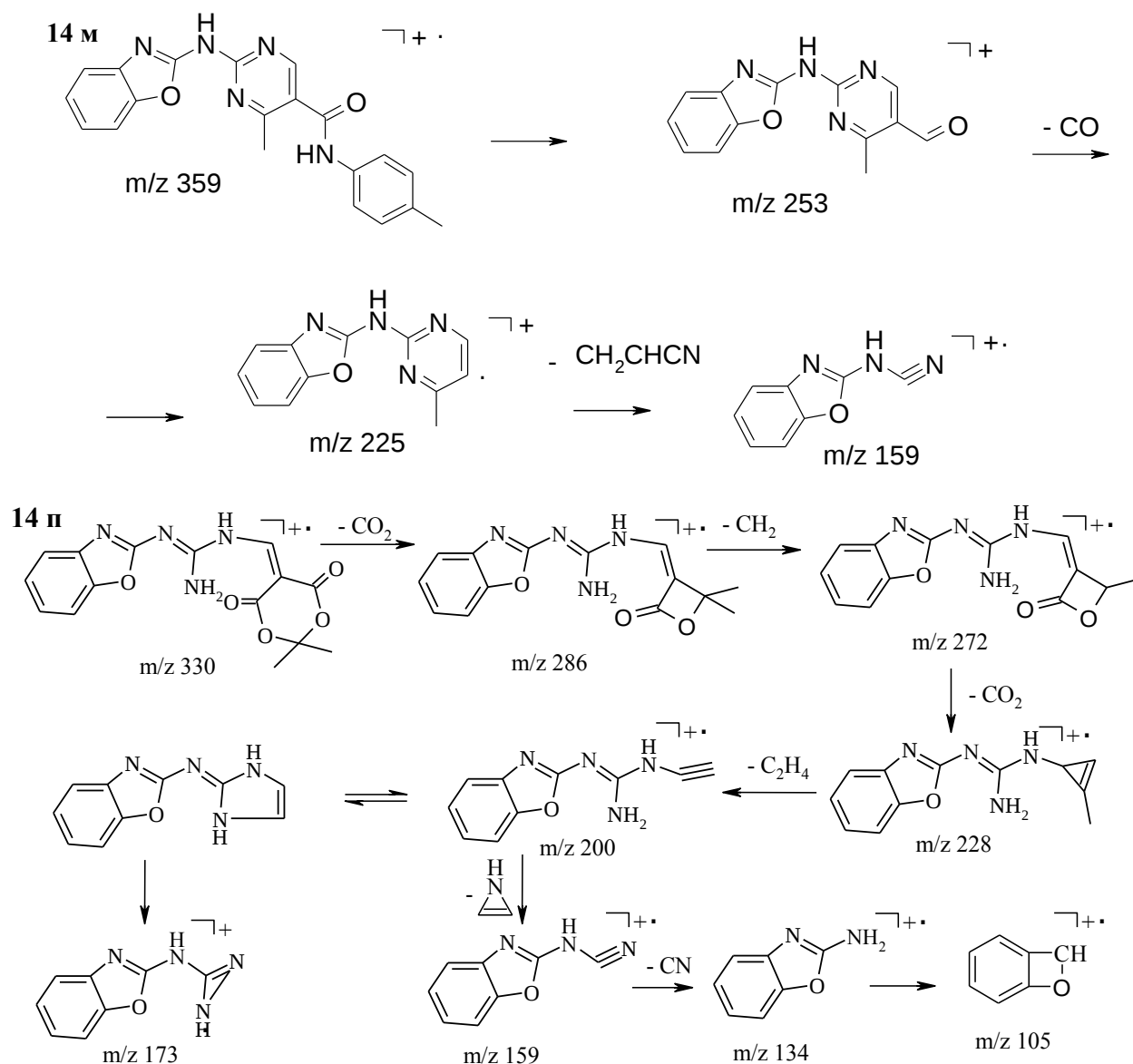
Масс-спектры соединений **14 л, м**

Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
14л	374 (100); 345 (50); 329 (3); 242 (25); 302 (15); 159 (18); 129 (12); 105 (6)
14м	359 (16); 253 (100); 225 (3); 159 (11); 106 (2); 77 (4)
14п	330 (5); 286 (3); 272 (10); 228 (10); 200 (41); 173 (7); 159 (100); 134 (8); 105 (1)

На масс-спектрах веществ **14 а-п** присутствуют соответствующие молекулярные ионы. В таблице 25 в качестве примера приведены результаты масс-спектроскопического исследования соединений **14 л, м, п**. Вероятные пути их дефрагментации приведены на схеме 17. Фрагментация 2-(бензоксазол-2-ил)-4-фенил-5-карбоэтокси-6-метилпиримидина **14 л** начинается с постадийного расщепления карбоэтоксигруппы, затем разрушается пиримидиновый цикл.

Схема 17.

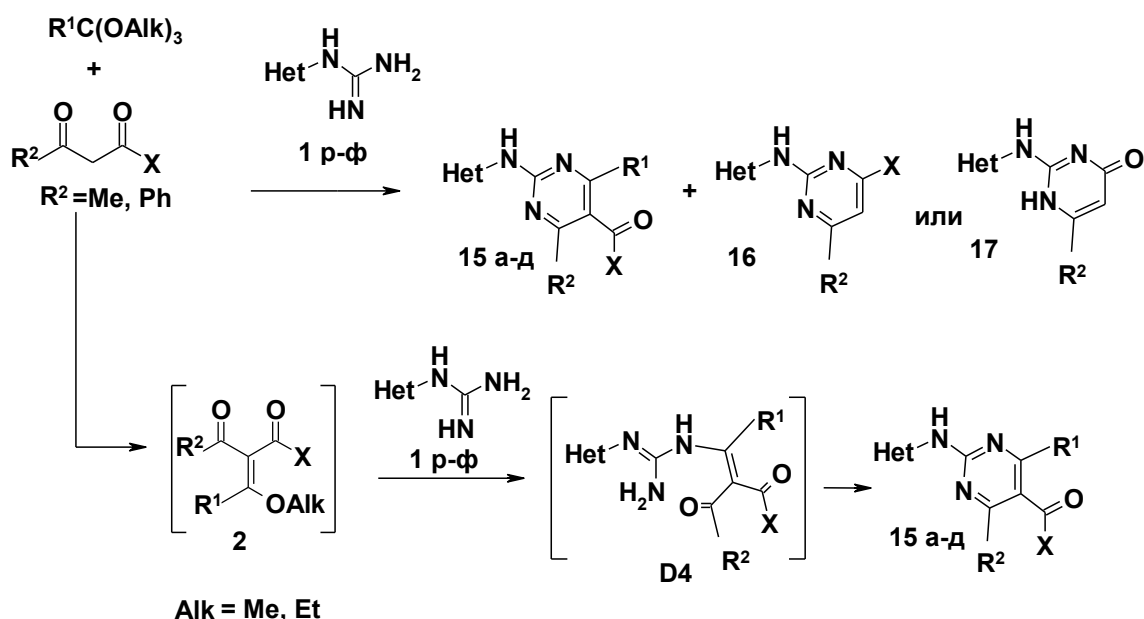




Наиболее стойкими к электронному удару является бензоксазолильный блок, фрагментация которого происходит в последнюю очередь. Как видно из схемы 17, фрагментация пириимидинкарбоксамида **14 м** начинается с расщепления карбоксамидной группы и также заканчивается расщеплением самого стабильного бензоксазолильного ядра. Подобным образом разрушается молярный ион энгуанидина **14 п**. Для хиразолил-2-илгуанидинов **1 р-ф** в этих условиях, наряду с продуктами трехкомпонентной конденсации **15 а-д** (схема 18), образуются ранее известные хиразол-2-иламинодиметилпириимидины **16** или хиразол-2-иламинопириимидоны **17** [73,76,77]. В случае применения постадийного синтетического приема (аналогично синтезу соединений **3**, **13**), удалось с хорошими выходами получить 5-ацетил и 5-карбоалкоксозамещенные

производные 4- R^1 -6- R^2 -2-(хиназол-2-ил)аминпиримидинов **15 а-д** в индивидуальном виде. Наилучшими условиями проведения процесса оказалось добавление в реакционную массу диметилформаида, что связано с плохой растворимостью хиназолилгуанидинов в других растворителях.

Схема 18



1 р., **15 а** Het=4-метилхиназолин-2-ил; **1 с**, **15 б** Het=4-фенилхиназолин-2-ил; **1 т**, **15 в** 4-фенил-6-хлорхиназолин-2-ил; **1 у**, **15 г** Het=4,6-диметилхиназолин-2-ил; **1 ф**, **15 д** Het=4-метил-6-метоксихиназолин-2-ил

15 а $R^1=H$, $X=Me$, $R^2=Me$; **15 б** $R^1=Me$, $X=Me$, $R^2=Me$; **15 в** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Me$; **15 г** $R^1=Me$, $X=OMe$, $R^2=Me$; **15 д** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Ph$

Предполагается, что образующееся на первом этапе этоксиалкилиденпроизводное **2** вступает в реакцию с хиназолилгуанидинами, вводимыми в реакционную массу на втором этапе с образованием интермедиата **D4**. Внутримолекулярная циклизация **D4** по аминогруппе и карбонильному фрагменту, сопровождающаяся отщеплением воды приводит к конечным аминопиримидинам **15 а-д**. В ЯМР 1H спектрах аминопиримидинов **15** присутствуют сигналы протонов аминогрупп при 12.22-12.29 м.д., сигналы протонов метильных групп в четвертом положении хиназолинового цикла

(~2,75 м.д.) и сигналы протонов вновь образованного пиримидинового цикла при ~8.4 м.д.

Характеристики и спектральные данные 2-(хиназол-2-ил)-аминопиримидинов **15 а-д** представлены в таблицах 26, 27.

Таблица 26

Характеристики соединений **15 а-д**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
15а	$C_{16}H_{15}N_5O$	<u>65.52</u> 65.44	<u>5.15</u> 5.21	<u>23.88</u> 23.63	221-223	65
15б	$C_{22}H_{19}N_5O$	<u>71.05</u> 71.53	<u>5.23</u> 5.18	<u>18.89</u> 18.96	248-250	68
15в	$C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	<u>63.41</u> 62.93	<u>4.28</u> 4.32	<u>16.74</u> 16.68	219-121	72
15г	$C_{18}H_{19}N_5O_2$	<u>64.54</u> 64.08	<u>5.71</u> 5.68	<u>20.69</u> 20.76	157-159	47
15д	$C_{22}H_{19}N_5O_3$	<u>66.19</u> 65.83	<u>4.75</u> 4.77	<u>17.38</u> 17.45	216-218	53

Таблица 27

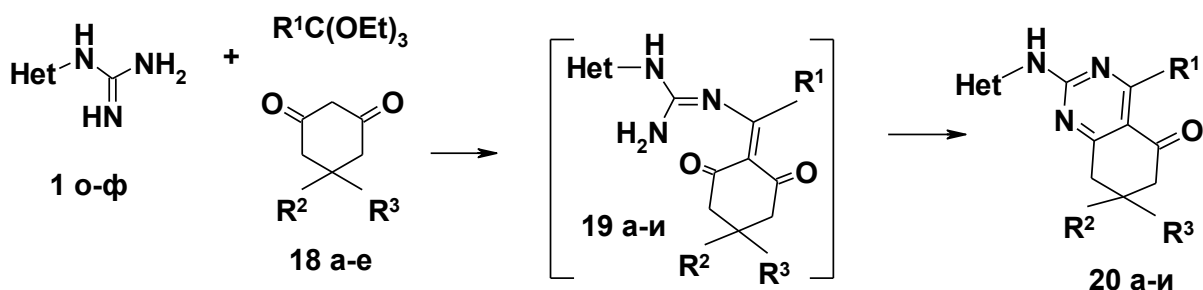
Данные спектров ЯМР 1H соединений **15 а-д**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J, Гц
15а	2.31 (3H, с, CH_3); 2.45 (3H, с, CH_3); 2.75 (3H, с, CH_3); 7.22-7.43 (4H, м, аром.); 8.40 с (1H, пиримидин); 11.22 уш.с, (1H, уш.с, NH)
15б	2.31 (3H, с, 2 CH_3); 2.38 (6H, с, CH_3); 7.19-7.41 (9H, м, аром.); 11.23 (1H, уш.с, NH)
15в	1.38 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2$, $J=7.0$); 2.41 (3H, с, CH_3); 4.39 (2H, кв, OCH_2 , $J=7.0$); 7.53-7.72 (8H, м, аром.); 8.43 (1H, с, пиримидин); 11.29 (1H, уш.с, NH)

15г	2.10 (3H, с, 2CH ₃); 2.40 с, (6H, с, CH ₃); 2.74 (3H, с, CH ₃); 3,98 (3H, с, OCH ₃); 7.48-7.57 (2H, м, аром.); 7.74 (1H, с, аром.); 11.23 (1H, уш.с, NH)
15д	1.39 (3H, т, CH ₃ CH ₂ , J=7.0); 2.45 (3H, с, CH ₃); 2.73 (3H, с, CH ₃); 3,88 (3H, с, OCH ₃); 4.40 (2H, кв, OCH ₂ , J=7.0); 7.53-7.72 (8H, м, аром.); 8.49 (1H, с, пиримидин); 11.29 (1H, уш.с, NH)

Применительно к циклогександионам (димедон **18 а**, 1,3-циклогександион **18 б** и его 5-метил(арил)замещенные производные **18 в-д**), для которых стерически затруднено образование бинарных продуктов с гуанидинами установлено, что бензокса(тио)зол-2-илгуанидины **1 о, п** и хиназолил-2-илгуанидины **1 р-ф** гладко вступают в трехкомпонентное взаимодействие, которое приводит к единственным продуктам реакции – 4-R¹-7-R²-7-R³-2-гетариламино-7,8-тетрагидро-5(6H)хиназолинонам **20 а-и** [75,76].

Схема 19



18 а R²=R³=CH₃, **б** R²=R³=H, **в** R²=H, R³=Me, **г** R²=H, R³=Ph, **д** R²=H, R³=4-FC₆H₄, **е** R²=H, R³=4-MeC₆H₄

19 а, 20 а, R¹=H, R²=R³=CH₃, Het=бензоксазол-2-ил, **19 б, 20 б**, R¹=Me, R²=R³=CH₃, Het=бензоксазол-2-ил, **20 в** R¹=H, R²=R³=H, Het=бензтиазол-2-ил, **20 г** R¹=H, R²=Ph, R³=H, Het=бензоксазол-2-ил, **20 д** R¹=H, R²=R³=Me Het=4-метилхиназолин-2-ил, **20 е** R¹=H, R²=R³=Me Het=4-фенилхиназолин-2-ил, **20 ж** R¹=H, R²=R³=Me Het=4-фенил-6-хлорхиназолин-2-ил, **20 з** R¹=H, R²=H, R³=4-FC₆H₄, Het=4,6-диметилхиназолин-2-ил, **20 и** R¹=H, R²=H, R³=4-MeC₆H₄, Het=4-метил-6-метоксихиназолин-2-ил

Вероятная схема процесса, предполагает образование на первой стадии каскадной реакции циклического этоксиалкилиденпроизводного, реагирующего с гуанидином с образованием енамина **19**, циклизующегося в конечный продукт. (схема 19).

На примере бензоксазолилгуанидина удалось выделить промежуточно образующиеся енамины **19 а, б**. Их циклизация в бензоксазол-2-иламинотетрагидрохиназолонны **20 а, б** осуществлялась при кипячении в диметилформамиде. В ЯМР ^1H спектрах соединений **20 а-к** присутствуют характерные сигналы метиленовых циклогексаноновых фрагментов при $\sim 2,5$ и $\sim 3,0$ м.д., уширенные сигналы протонов аминогруппы при ~ 12.2 м.д. и сигналы протонов соответствующих гетероциклических остатков. На ЯМР ^1H спектрах веществ **19 а, б** помимо сигналов протонов бензоксазольного ядра и двух метиленовых и метильных групп димедонового фрагмента, имеются уширенные сигналы протонов аминогруппы, принадлежащие гуанидиновой группировке при ~ 9.30 м.д.

Характеристики и спектральные данные енгуанидинов **19 а, б** и тетрагидро-5(6H)-хиназолонов **20 а-к** представлены в таблицах 28-30.

Таблица 28

Характеристики соединений **19 а,б** и **20 а-к**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, %			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
19а	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	$\frac{62.57}{62.69}$	$\frac{5.56}{5.68}$	$\frac{17.17}{17.25}$	220-221	62
19б	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$	$\frac{63.52}{63.74}$	$\frac{5.92}{5.74}$	$\frac{16.46}{16.52}$	235-236	58
20а	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	$\frac{66.22}{66.01}$	$\frac{5.23}{5.11}$	$\frac{18.17}{18.24}$	241-243	74
20б	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$	$\frac{67.00}{66.95}$	$\frac{5.58}{5.32}$	$\frac{17.37}{17.68}$	289-291	50
20в	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$	$\frac{60.79}{60.95}$	$\frac{4.08}{4.25}$	$\frac{18.91}{18.88}$	296-298	51

20г	$C_{21}H_{16}N_4O_2$	$\frac{70.22}{70.78}$	$\frac{4.57}{4.53}$	$\frac{15.79}{15.72}$	>300	73
20д	$C_{19}H_{19}N_5O$	$\frac{68.45}{68.58}$	$\frac{5.74}{5.91}$	$\frac{21.01}{20.95}$	263-265	54
20е	$C_{24}H_{21}N_5O$	$\frac{72.89}{72.64}$	$\frac{5.35}{5.20}$	$\frac{17.71}{17.31}$	281-283	51
20ж	$C_{24}H_{20}ClN_5O$	$\frac{67.09}{67.05}$	$\frac{4.65}{4.68}$	$\frac{16.25}{16.29}$	259-261	55
20з	$C_{24}H_{20}FN_5O$	$\frac{69.72}{69.57}$	$\frac{4.88}{4.77}$	$\frac{16.94}{17.12}$	260-262	54
20и	$C_{26}H_{25}N_5O_2$	$\frac{71.01}{71.05}$	$\frac{5.78}{5.73}$	$\frac{15.88}{15.93}$	278-280	56
20к	$C_{17}H_{16}N_4OS$	$\frac{62.94}{63.08}$	$\frac{4.97}{5.02}$	$\frac{17.27}{17.32}$	290-291	46

Таблица 29

Данные спектров ЯМР 1H соединений **19 а,б** и **20 а-к**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
19а	1.08 (6H, с, 2 CH ₃); 2.40 (2H, с, CH ₂); 2.50 (2H, с, CH ₂); 7.20 (2H, м, аром.); 7.52 (2H, м, аром.); 8.88 (1H, д, СН-винил, $J=5.4$); 9.30 (2H, уш.с, NH ₂); 11.84 (1H, д, NH, $J=5.4$)
19б	1.04 (6H, с, 2 CH ₃); 2.23 (2H, с, CH ₂); 2.35 (2H, с, CH ₂); 2.60 (3H, с, CH ₃); 7.25 (2H, м, аром.); 7.75 (2H, м, аром.); 9.31 (2H, уш.с, NH ₂); 12.14 (1H, уш.с, NH)
20а	1.06 (6H, с, 2 CH ₃); 2.52 (2H, с, CH ₂); 3.03 (2H, с, CH ₂); 7.18 (2H, м, аром.); 7.47 (2H, м, аром.); 8.95 (1H, с, СН-пиримидин); 12.24 (1H, уш.с, NH)
20б	1.14 (6H, с, 2 CH ₃); 2.34 (3H, с, CH ₃); 2.50 (2H, с, CH ₂); 3.06 (2H, с, CH ₂); 7.24 (2H, м, аром.); 7.55 (2H, м, аром.); 12.02 (1H, уш.с, NH)
20в	2.16 (2H, м, CH ₂); 2.50 (2H, м, CH ₂); 2.65 (2H, м, CH ₂); 7.27 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.43 (1H, т, аром., $J=7.4$); 7.72 (1H, д, аром., $J=7.4$); 7.97 (1H, д, аром., $J=7.4$); 8.96 (1H, с, СН-

	пиримидин); 12.24 (1H, уш.с, NH)
20г	2.60-2.95 (5H, м, 2CH ₂ +CH); 7.11-7.47 (9H, м, аром.); 8.96 (1H, с, СН-пиримидин); 12.25 (1H, уш.с, NH)
20д	1.04 (6H, с, 2 CH ₃); 2.50 (2H, м, CH ₂); 2.91 (3H, с, CH ₃); 3.10 (2H, м, CH ₂); 7.42-7.84 (4H, м, аром.); 8.85 (1H, с, СН-пиримидин); 10.65 (1H, с, NH)
20е	1.06 (6H, с, 2 CH ₃); 2.35 (2H, м, CH ₂); 3.08 (2H, м, CH ₂); 7.22-7.85 (9H, м, аром.); 8.92 (1H, с, СН-пиримидин); 11.26 (1H, с, NH)
20ж	1.10 (6H, с, 2 CH ₃); 2.25 (2H, м, CH ₂); 2.98 (2H, м, CH ₂); 7.25-7.78 м, (8H, м, аром.); 8.98 (1H, с, СН-пиримидин); 11.02 (1H, с, NH)
20з	2.12 (3H, с, CH ₃); 2.85 (3H, с, CH ₃); 2.60-2.95 (5H, м, 2CH ₂ +CH); 7.12-7.64 м, (7H, м, аром.); 9.10 с, (1H, с, пиримидин.); 11.18 уш.с, (1H, уш.с, NH)
20и	2.11 (3H, с, CH ₃); 2.85 (3H, с, CH ₃); 2.60-2.95 (5H, м, 2CH ₂ +CH); 3,91 (3H, с, CH ₃ O); 7.12-7.64 (7H, м, аром.); 9.10 (1H, с, пиримидин.); 11.18 уш.с, (1H, уш.с, NH)
20к	1.18 (6H, с, 2 CH ₃); 2.50 (2H, с, CH ₂); 3.01 (2H, с, CH ₂); 7.24 (1H, т, аром., J=7.4); 7.38 (1H, т, аром., J=7.4); 7.70 (1H, д, аром., J=7.4); 7.85 (1H, д, аром., J=7.4); 8.93 (1H, с, СН-пиримидин); 12.25 (1H, уш.с, NH)

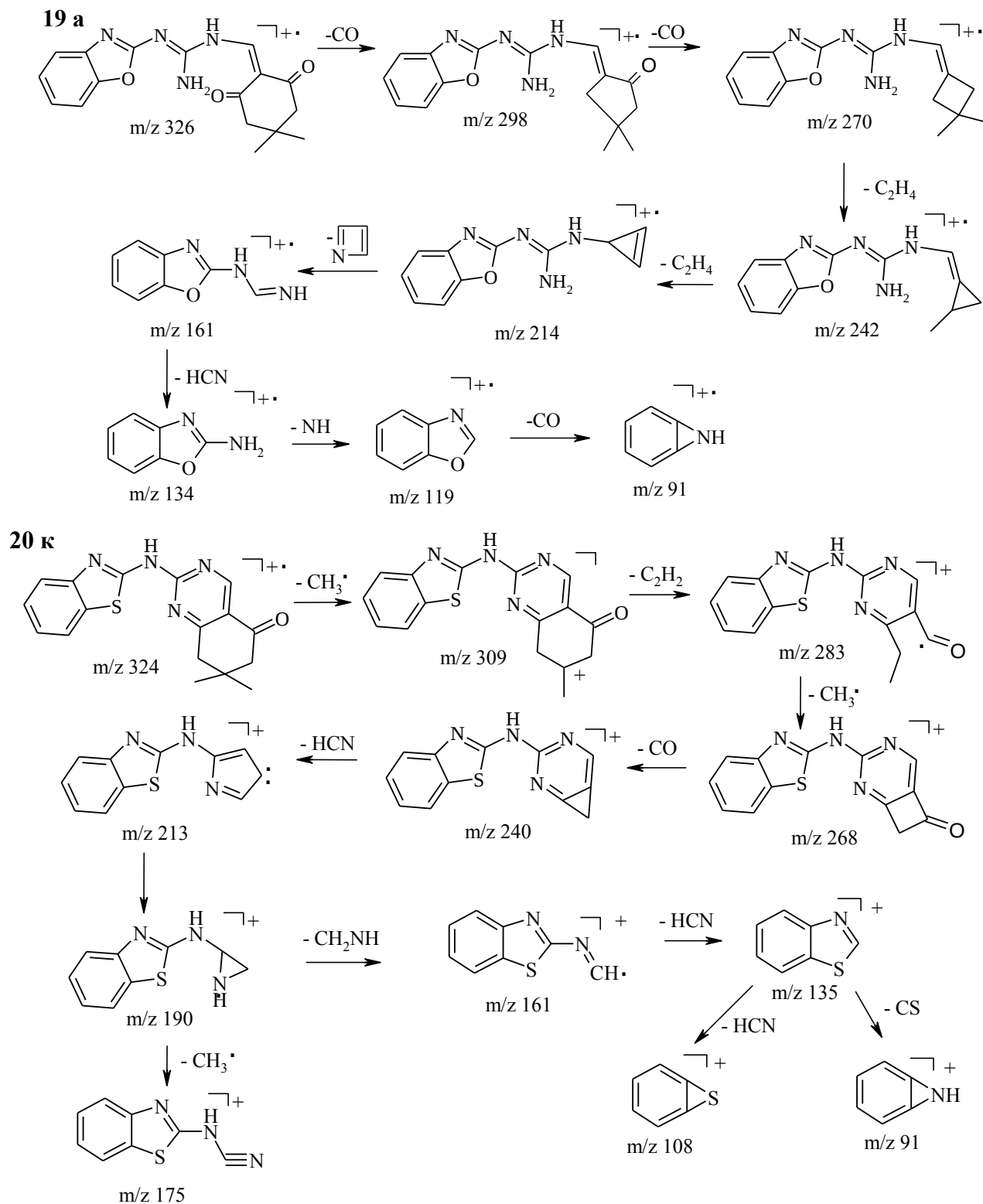
Таблица 30

Масс-спектр соединения **19 а, 20 к**

Соединение	m/z (I _{отн} , %)
19а	326 (56); 298 (2); 270 (3); 242 (4); 214 (5); 161 (100); 134 (58); 119 (22); 91 (7)

20κ	324 (100); 309 (4); 283 (5); 268 (28); 240 (9); 213 (3); 190 (2); 175 (27); 161 (10); 135 (11); 108 (11); 91 (8)
------------	--

Схема 20

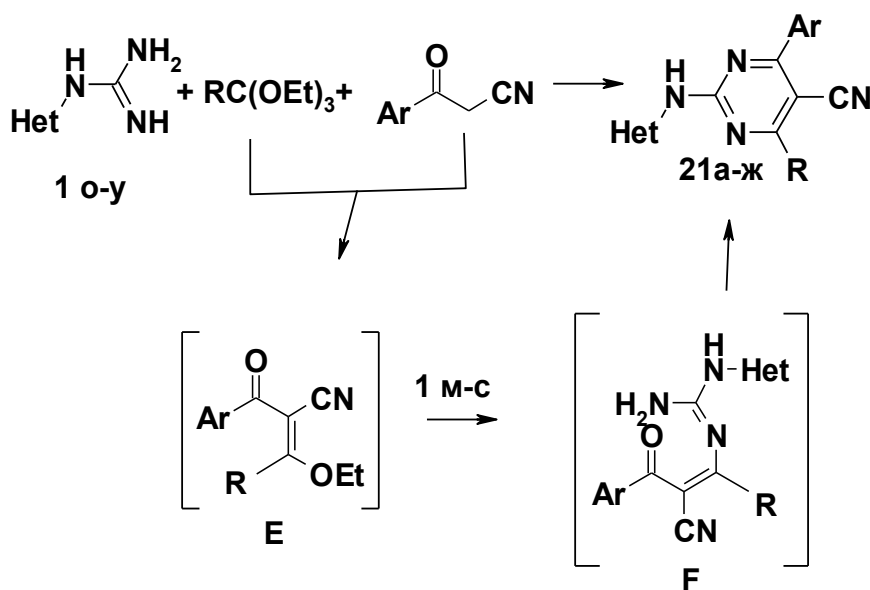


Масс-спектры соединений **19 а, б** и **20 а-κ** характеризуются наличием устойчивых молекулярных ионов. На схеме 20 приведены предполагаемые пути

дефрагментации веществ **19 а** и **20 к**. Фрагментация промежуточно образующегося энгуанидина **19 а** начинается с разрушения циклагексондионного цикла за счет последовательного выброса двух молекул CO, затем происходит элиминирование двух молекул C₂H₄. Далее в образовавшемся ионе с m/z 214 разрушается гуанидиновый фрагмент с образованием устойчивого 2-аминобензоксазолинового иона (m/z 134), разложением которого завершается процесс фрагментации. Фрагментация 2-(бензтиазол-2-иламино)хиназолинона **20 к** начинается с разрушения хиназолинонового цикла, причем сначала разлагается менее стабильный гидрированный блок, затем пиримидиновый цикл. Процесс завершается деструкцией самого стабильного бензтиазольного фрагмента.

Применительно к бензоилацетонитрилам взаимодействие с триэтилортоэфирами и гетарилгуанидинами происходит в желаемом направлении и приводит в результате еще одного варианта каскадной реакции к 2-гетариламино-4-арилпиримидинилцианидам **21 а-ж** (схема 21). Наилучшими условиями проведения процесса является кипячение смеси реагентов в избытке ортоэфира [78,79].

Схема 21



21 а Het=бензоксазол-2-ил, R=H, Ar=Ph; **б** Het=бензтиазол-2-ил, R=H, Ar=Ph; **в** Het=бензтиазол-2-ил, R=H, Ar=4-MeOC₆H₄; **г** Het=4-метилхиназол-2-ил, R=H, Ar=4-MeOC₆H₄; **д** Het=4-фенил-6-хлорхиназол-2-ил, R=Me, Ar=Ph; **е** Het=4,6-

диметилхиназол-2-ил, R=H, Ar=4-FC₆H₄; **ж** Het =4-фенилхиназол-2-ил, R=H, Ar=Ph

Наиболее вероятное направление реакции включает образование этоксиалкилиденпроизводного **Е**, которое при взаимодействии с гетарилгуанидинами дает энгуанидин **Г**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация интермедиата **Г** формирует пиримидиновый цикл конечных продуктов.

ИК-спектры соединений **21** содержат полосы поглощения нитрильной группы в области ~2200 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H цианопиримидинов **21 а-ж** присутствуют уширенные синглетные сигналы протонов аминогрупп при 11.94-12.15 м.д., характерные синглеты пиримидиновых протонов при 8.54-9.1 м.д. и набор сигналов протонов соответствующих арильных и гетарильных остатков. Масс-спектры полученных веществ содержат пики молекулярных ионов. Спектральные данные и характеристики веществ **21 а-ж** приведены в таблицах 31 и 32.

Таблица 31

Характеристики соединений **21 а-ж**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено/найдено, %			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
21а	C ₁₈ H ₁₀ N ₅ O	<u>68.85</u> 69.00	<u>3.60</u> 3.54	<u>22.15</u> 22.35	259-261	62
21б	C ₁₈ H ₁₁ N ₅ S	<u>65.64</u> 65.46	<u>3.37</u> 3.23	<u>21.26</u> 21.35	283-285	54
21в	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ OS	<u>63.50</u> 63.73	<u>3.65</u> 3.61	<u>19.49</u> 19.32	>300	50
21г	C ₂₁ H ₁₆ N ₆ O	<u>68.50</u> 68.47	<u>4.44</u> 4.38	<u>22.69</u> 22.81	>300	61
21д	C ₂₆ H ₁₇ ClN ₆	<u>68.12</u> 69.56	<u>3.79</u> 3.82	<u>18.64</u> 18.72	>300	53
21е	C ₂₁ H ₁₅ FN ₆	<u>68.10</u> 68.22	<u>4.08</u> 4.03	<u>22.69</u> 22.52	245-248	49
21ж	C ₂₅ H ₁₆ N ₆	<u>74.99</u> 75.12	<u>4.03</u> 4.10	<u>20.99</u> 20.72	287-289	55

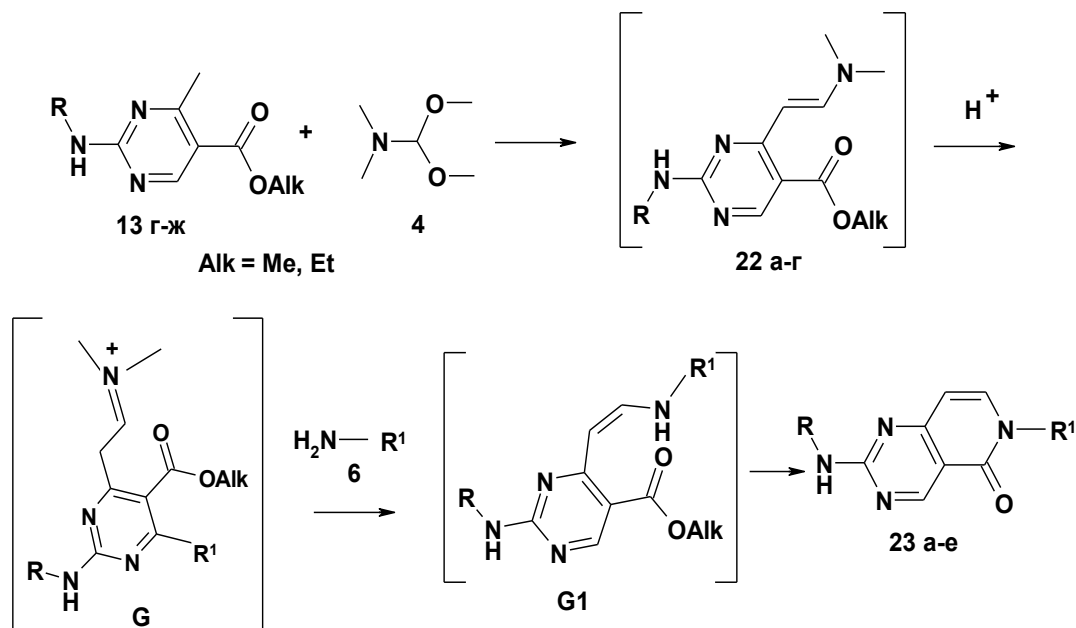
Данные спектров ЯМР ^1H соединений 21 а-ж

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
21а	7.15-7.48 м (9H, аром.); 8.53 с (1H, пиримидин); 11.91 уш.с (1H, NH)
21б	7.12-7.55 м (9H, аром.); 8.53 с (1H, пиримидин); 12.05 уш.с (1H, NH)
21в	4.31 с (3H, OCH_3); 7.24-7.57 м (8H, аром.); 8.54 уш.с (1H, пиримидин); 12.13 с (1H, NH)
21г	4.33 с (3H, OCH_3); 7.18-7.58 м (8H, аром.); 9.14 с (1H, пиримидин); 12.13 уш.с (1H, NH)
21д	2.71 с (3H, CH_3); 7.19-7.63 м (13H, аром.); 12.25 уш.с (1H, NH)
21е	2.27 с (3H, CH_3); 2.85 (3H, с, CH_3); 7.18-7.45 м (7H, аром.); 9.15 с (1H, пиримидин); 12.15 уш.с (1H, NH)
21ж	7.15-7.68 м (14H, аром.); 9.12 с (1H, пиримидин); 11.99 уш.с (1H, NH)

2.1.1 Аннелирование пиридинового цикла к 2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидинам

2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидины **13**, в отличие от 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинов **3**, содержат в своей структуре 2-аминогруппу, являющуюся дополнительным нуклеофильным центром, что позволяет предположить усложнение их реакций с электрофильными агентами.

Однако нами установлено, что 2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидины **13 г-ж** вступают в конденсацию с диметилацеталем диметилформамида с преимущественным образованием 4-[2-диметиламино-1-винил]-5-карбоэтоксопиримидинов **22 а-г**.



23 а R= PhCH₂CH₂, R¹=Ph; **б** R=Ph, R¹=PhCH₂CH₂; **в** R=4-PhOC₆H₄, R¹=PhCH₂; **г** R= PhCH₂, R¹= R¹=морфолин-4-ил-CH₂CH₂; **д** R=Ph, R¹= α-Pyr; **е** R=Ph, R¹= β-Pyr

Наилучшими условиями проведения реакции оказалось длительное кипячение эквимольной смеси пиридинонов **13 г-ж** с небольшим избытком диметилацетата диметилформаида. Из-за неоднородного состава реакционной смеси, что можно объяснить вовлечением аминогруппы в ход процесса, выделение в индивидуальном виде полученных енаминов **22** оказалось трудоемким процессом. Дальнейшая их трансформация в пиридиновый цикл, конденсацией с первичными аминами **6**, осуществлялась без их выделения. Труднорастворимые 6-R¹-2-R-аминопиридо[4,3-а]пиридин-5(6H)-оны **23 а-е** выделялись из реакционной массы при охлаждении. Добавление на последней стадии эквимольного количества уксусной кислоты сокращает время реакции до нескольких минут и позволяет вводить в реакцию слабо нуклеофильные - гетероциклические амины. Это можно объяснить, как связыванием в соль выделяющегося в результате реакции диметиламина, так и предположительным протонированием диметиламинovinильной группы по β-положению с образованием реакционноспособного иммониевого иона **G** (схема 22), который

под действием амина элиминирует ион диметиламмония и превращается в интермедиат **G1** претерпевающий внутреннюю циклизацию в конечный продукт.

ЯМР ^1H спектры пиридо[4,3-а]пиримидин-5(6H)-онов **23 а-е** содержат характерные сигналы протонов пиридинового цикла в виде двух дублетов с $J \sim 7$ Гц и уширенные сигналы протонов аминогрупп проявляющиеся в более слабом поле (~ 9.9 м.д.) по сравнению с N-H протонами исходных аминопиримидинов **13 г-ж**. Характеристики и спектральные данные этих веществ приведены в таблицах 32, 33.

Таблица 33

Характеристики соединений **23 а-е**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, %			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
23а	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	<u>74.03</u> 73.67	<u>5.26</u> 5.30	<u>16.44</u> 16.36	174-176	49
23б	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	<u>73.36</u> 73.67	<u>5.29</u> 5.30	<u>16.29</u> 16.36	181-183	55
23в	$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>74.84</u> 74.27	<u>4.77</u> 4.79	<u>13.22</u> 13.32	252-254	69
23г	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>65.31</u> 65.74	<u>6.32</u> 6.34	<u>19.43</u> 19.16	145-147	42
23д	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$	<u>68.11</u> 68.56	<u>4.14</u> 4.16	<u>22.27</u> 22.21	207-209	37
23е	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$	<u>68.24</u> 68.56	<u>4.19</u> 4.16	<u>22.12</u> 22.21	219-221	39

Таблица 33

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **23 а-е**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
23а	2.98 (2H, т. CH_2 , $J = 12$); 4.49 (2H, м, CH_2); 6.34 (1H, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.09-7.40 (10H, м, аром.); 7.78 (1H, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.03 (1H, с, пиримидин); 9.73 (1H, т, NH, $J = 5.8$)
23б	2.89 (2H, т. CH_2 , $J = 12$); 4.34 (2H, т, CH_2 , $J = 12$); 6.36 (1H, д, СН-

	пиридин, $J=7$); 7.10-7.39 (10H, м, аром.); 7.79 (1H, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.05 (1H, с, пиримидин); 9.89 (1H, уш.с, NH)
23в	5.13 (2H, с, CH ₂); 6.37 (1H, д, СН-пиридин, $J=7$); 6.95-7.04 (4H, м, аром.); 7.10 (1H, т, аром., $J=7.6$); 7.21-7.40 (7H, м, аром.); 7.80-7.98 (5H, м, СН-пиридин + 2H аром.); 9.14 (1H, с, пиримидин); 9.91 (1H, уш.с, NH)
23г	2.55 (4H, м, CH ₂ NCH ₂ -морфолин); 3.12 (2H, т, CH ₂ , $J=12$); 3.51 (4H, м, CH ₂ OCH ₂ -морфолин); 3.91 (2H, т, CH ₂ , $J=12$); 4.45 (2H, д, CH ₂ , $J=5.5$); 6.35 (1H, д, СН-пиридин, $J=7$); 7.15-7.38 (5H, м, аром.); 7.78 (1H, д, СН-пиридин, $J=7$); 9.05 (1H, с, пиримидин); 9.81 (1H, т, NH, $J = 5.8$)
23д	6.39 (1H, д, СН-пиридинон, $J=7$); 7.19-7.41 (7H, м, аром. + 2H-пиридин); 7.79 (1H, м, пиридин); 7.89 (1H, д, СН-пиридинон, $J=7$); 8.50 (1H, д, пиридин, $J=7.3$); 9.11 (1H, с, пиримидин)
23е	6.35 (1H, д, СН-пиридинон, $J=7$); 7.18-7.41 (5H, м, аром.); 7.56 (1H, м, пиридин); 7.88 (1H, д, СН-пиридинон, $J=7$); 8.25 (1H, д, пиридин, $J=7.6$); 8.80 (1H, д, пиридин, $J=7.6$); 9.08-9.12 (2H, м, пиримидин + пиридин)

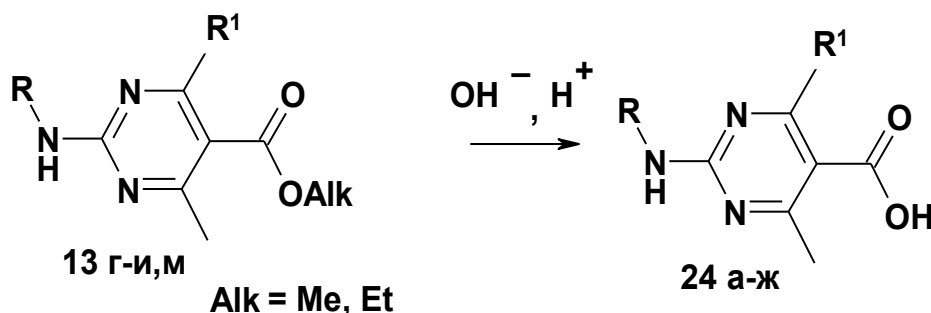
Пример спектра ЯМР ¹N для соединения **23 в** приведен в приложении 30.

2.1.2 Синтез 2-аминопиримидинкарбоновых кислот

Известно, что карбоновые кислоты гетероциклического ряда способны стимулировать рост растений [80]. В связи с этим была изучена реакция гидролиза 5-карбоалкокси-2-R-аминопиримидинов **13 г-и**. Попытки осуществить гидролиз в присутствии сильных минеральных кислот приводили к равновесию, даже при длительном нагревании эфиров, как в воде, так и в водной уксусной кислоте. Однако, кипячением в воде соединений **13 г-и** с двукратным избытком гидроксида натрия, были получены 4-метил-2-R-

пиримидин-5-карбоновые кислоты **24 а-ж**, которые выделялись с почти количественными выходами при подкислении реакционной массы (схема 23).

Схема 23



24 а R=PhCH₂CH₂, R¹=H; **б** R=Ph, R¹=H; **в** R=PhCH₂, R¹=H; **г** R=4-Ph-O-Ph, R¹=H; **д** R=Ph, R¹=Me; **е** R=PhCH₂, R¹=Me; **ж** R=4-CH₃C₆H₄, R¹=H

В спектрах ЯМР ¹H, пиримидин-4-илкарбоновых кислот **24 а-ж**, присутствуют сильно уширенные сигналы протонов карбоксильных групп при ~12,5 м.д. и сильно уширенные сигналы при ~9.1 м.д., соответствующие протонам аминогрупп. Спектр ЯМР ¹³C, соединения **24 а**, характеризуется сигналом атома углерода карбоксильной группы при 169,54 м.д. (таблица 36, приложение 31). Спектральные данные и характеристики пиримидинкарбоновых кислот приведены в таблицах 34, 35.

Таблица 34

Характеристики соединений **24а-к**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, %			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
24а	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>64.89</u> 65.36	<u>5.92</u> 5.88	<u>16.41</u> 16.33	220-226	91
24б	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>63.36</u> 62.87	<u>4.81</u> 4.84	<u>18.29</u> 18.33	225-231	95
24в	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>64.84</u> 64.19	<u>5.37</u> 5.39	<u>17.22</u> 17.27	214-220	96
24г	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>66.71</u> 67.28	<u>4.69</u> 4.71	<u>13.14</u> 13.08	204-208	94
24д	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>64.11</u> 64.19	<u>5.36</u> 5.39	<u>17.20</u> 17.27	212-216	95

24е	$C_{14}H_{15}N_3O_2$	$\frac{65.64}{65.36}$	$\frac{5.91}{5.88}$	$\frac{16.39}{16.33}$	201-206	95
24ж	$C_{13}H_{13}N_3O_2$	$\frac{64.56}{64.19}$	$\frac{5.35}{5.39}$	$\frac{17.35}{17.27}$	232-234	96
24з	$C_{11}H_{15}N_3O_2$	$\frac{59.82}{59.71}$	$\frac{6.80}{6.83}$	$\frac{18.91}{18.99}$	227-233	75
24и	$C_{10}H_{13}N_3O_3$	$\frac{65.64}{53.81}$	$\frac{5.90}{5.87}$	$\frac{18.77}{18.82}$	221-225	73
24к	$C_{11}H_{16}N_4O_2$	$\frac{56.60}{55.92}$	$\frac{6.79}{6.83}$	$\frac{23.85}{23.71}$	254-259	51

Таблица 35

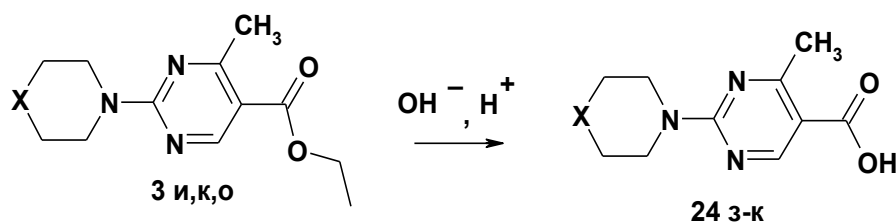
Данные спектров ЯМР 1H соединений **24 а-к**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 ; J , Гц
24а	2.55 (3H, с, CH_3); 2.98 (2H, т. CH_2 , $J = 12$); 4.49 (2H, м, CH_2); 7.09-7.40 (5H, м, фенил); 8.84 (1H, с, пиримидин); 9.02 (1H, т, NH); 12.5 (1H, уш.с., $COOH$)
24б	2.54 (3H, с, CH_3); 7.13-7.43 (5H, м, фенил); 8.95 (1H, с, пиримидин); 9.10 (1H, уш.с, NH); 12.5 (1H, уш.с., $COOH$)
24в	2.50 (3H, с, Me); 4.57 (2H, д, CH_2 , $J=5.5$); 7.19-7.34 (5H, м, аром.); 8.86 (1H, с, пиримидин); 9.03 (1H, т, NH, $J = 5.8$); 12.5 (1H, уш.с., $COOH$)
24г	2.57 (3H, с, CH_3); 7.22-7.40 (5H, м, аром.); 7.79-7.83 (4H, м, аром.); 8.85 (1H, с, пиримидин); 9.12 (1H, уш.с, NH); 12.5 (1H, уш.с., $COOH$)
24д	2.38 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 7.07-7.38 (5H, м, фенил); 9.08 (1H, уш.с, NH); 12.5 (1H, уш.с., $COOH$)
24е	2.39 (3H, с, Me); 2.49 (3H, с, Me); 4.55 (2H, д, CH_2 , $J=5.5$); 7.17-7.32 (5H, м, аром.); 9.02 (1H, т, NH, $J = 5.8$); 12.4 (1H, уш.с., $COOH$)
24ж	2.53 (3H, с, CH_3); 7.03-7.15 (2H, д, аром., $J = 8$); 7.28-7.39 (2H, д, аром, $J = 8$); 8.93 (1H, с, пиримидин); 9.08 (1H, уш.с, NH); 12.4 (1H, уш.с., $COOH$)

24з	1.44-1.76 (6H, м, 3 CH ₂ -пиперидин); 2.51 (3H, с, Me); 3.81 (4H, м, 2 CH ₂ -пиперидин); 8.78 (1H, с, пиримидин); 12.2 (1H, уш.с., COOH)
24и	2.51 (3H, с, Me); 3.68-3.84 (8H, м, 4 CH ₂ -морфолин); 8.80 (1H, с, пиримидин), 12.3 (1H, уш.с., COOH)
24к	2.42 (3H, с, NMe); 2.51 (3H, с, Me); 2.89 (4H, т, 2 CH ₂ -пиперазин, <i>J</i> =20); 4.12 (4H, т, 2 CH ₂ -пиперазин, <i>J</i> =20); 8.78 (1H, с, пиримидин); 12.1 (1H, уш.с., COOH)

Щелочному гидролизу, также были подвергнуты 4-метил-2-гетарилпиримидин-5-илэтилкарбоксилаты **3 и, к, о**, что позволило с удовлетворительными выходами получить 4-метил-2-гетарилпиримидин-5-илкарбоновые кислоты **24 з-к** (схема 24). Относительно низкий выход вещества **24 к** (51%) можно объяснить образованием внутренней соли между карбоксильной группой и N-метилпиперазиновым фрагментом, что увеличивает растворимость соединения в воде.

Схема 24



3 и, 24 з X=CH₂, **3 к, 24 и** X=O, **3 о, 24 к** X=CH₃N

Пиримидинкарбоновые кислоты **24 а-к** представляют собой бесцветные, тугоплавкие кристаллические вещества не имеющие четких температур плавления, что связано с их декарбоксилированием. Спектральные данные и характеристики этих соединений приведены в таблицах 34, 35.

Таблица 36

Данные спектра ЯМР ¹³C соединения **24 а**

Соединение	δ, м.д., ДМСО-d ₆
24а	24.65 (1C, CH ₃), 34.87 (1C, CH ₂), 42.29 (1C, 2CH ₂); 111.74 (1C,

	С-5-пиримидин);); 126 (1С, фенил); 128.35 (2С, фенил); 128,71 (2С, фенил); 139.50 (1С, фенил); 161.53 (1С, С-4-пиримидин); 162.18 (1С, С-2-пиримидин); 166.55 (1С, С-6-пиримидин); 169.54 (1С, COOH)
--	--

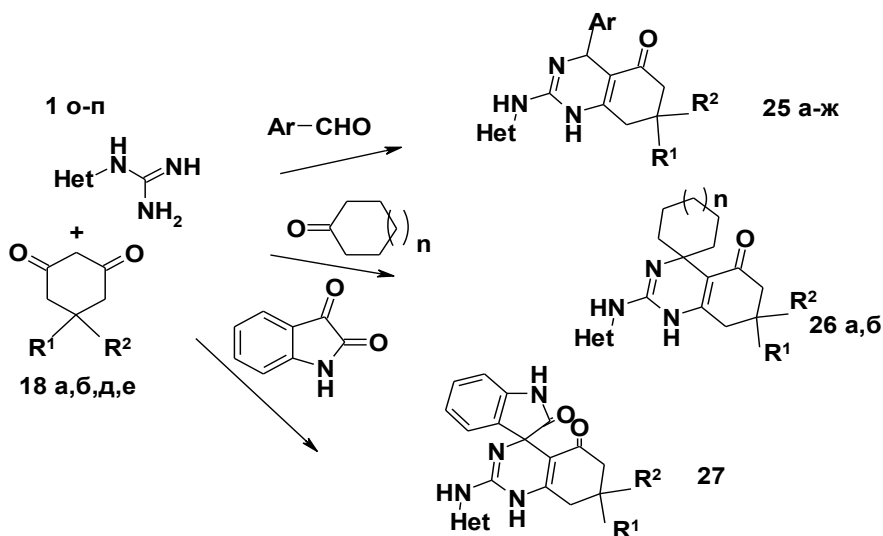
2.2 Трехкомпонентные реакции монозамещенных гуанидинов с монокарбонильными и карбонильными метиленактивными соединениями

Применительно к монозамещенным гуанидинам осуществлено подробное исследование реакционной способности в реакциях трехкомпонентной конденсации с участием альдегидов, циклических кетонов и дикарбонильных соединений: ацетилацетона, бензоилацетона, ацетоацетамидов, ацетоуксусного эфира, и циклических кетонов. Для алкил(арил)гуанидинов, обладающих высокой реакционной способностью по отношению к электрофильным агентам, установлено, что данное трехкомпонентное взаимодействие не приводит к желаемым результатам. Были выделены либо продукты бинарной циклизации, описанные ранее [15, 38, 81-83], либо получалась трудноразделяемая сложная смесь.

Для менее реакционноспособных гетарилгуанидинов установлено, что взаимодействие гуанидина **1 о,п**, циклического дикетона **18 а,б,д,е** и арилальдегида в спирте или диоксане с выходом 40-70 % (схема 25), приводит к арилзамещенным 2-гетариламино-1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-5-онам **25а-ж** [84,85]. Замена арилальдегидов на кетоны циклического ряда, позволяет синтезировать спироконденсированные 2-гетариламиногексагидрохиназолин-5-оны **28 а,б** и **29**. В последнем случае в конденсации участвует, очевидно, более реакционноспособная β -карбонильная группа изатина. В спектрах ЯМР ^1H , синтезированных соединений **25 а-ж**, **26 а, б** и **27**, наблюдаются сигналы ароматических протонов в области δ 7.0 – 7.9 м.д., двух протонов NH-групп в области 9.89 - 10.02 и 10.21 - 11.35 м.д., соответственно. В спектре соединения

27, кроме того, наблюдается синглет протона NH-группы изатинового фрагмента с δ 9.52 м.д.

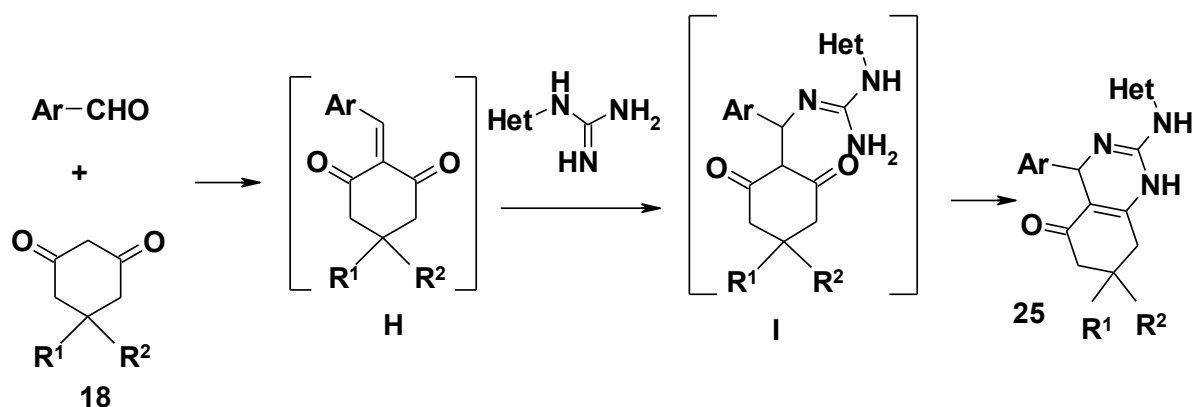
Схема 25



25 а Het=бензоксазол-2-ил, $R^1=R^2=\text{H}$ Ar=Ph; **б** Het=бензоксазол-2-ил, $R^1=R^2=\text{CH}_3$, Ar=4-MePh; **в** Het=бензтиазол-2-ил, $R^1=\text{H}$, $R^2=4\text{-FC}_6\text{H}_4$, Ar=Ph; **г** Het=бензоксазол-2-ил, $R^1=R^2=\text{CH}_3$, Ar=2-ClC₆H₄; **д** Het=бензтиазол-2-ил, $R^1=R^2=\text{H}$, Ar=2-MeOC₆H₄; **е** Het=бензтиазол-2-ил, $R^1=R^2=\text{CH}_3$, Ar=Ph; **ж** Het=бензтиазол-2-ил, $R^1=\text{H}$, $R^2=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, Ar=Ph; **26 а** Het=бензоксазол-2-ил, $R^1=R^2=\text{CH}_3$, $n = 0$, **б** Het=бензтиазол-2-ил, $R^1=R^2=\text{H}$, $n=1$; **27** Het=бензтиазол-2-ил, $R^1=R^2=\text{CH}_3$

Наиболее вероятная схема этого каскадного процесса представляется следующей: взаимодействие на первой стадии циклогександиона с альдегидом дает арилиденпроизводное **Н**, к которому происходит присоединение гуанидина по двойной связи с образованием интермедиата **И**. Внутримолекулярная конденсация дизамещенного гуанидина **И**, сопровождающаяся отщеплением молекулы воды, приводит к конечному продукту **25** (схема 26). По аналогичному пути протекает, по-видимому, взаимодействие с изатином и другими циклическими кетонами.

Схема 26

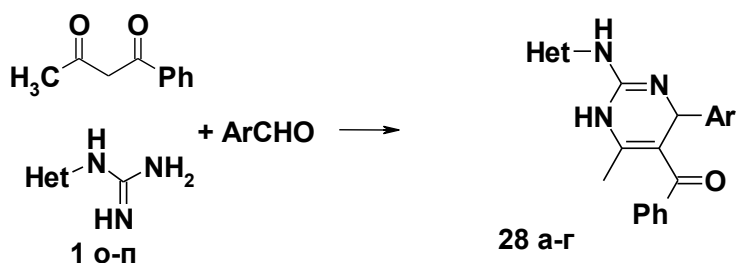


Примеры ЯМР ^1H спектров соединений **25 г** и **26 а** приведены в приложениях 32, 33. Пример спектра ЯМР ^{13}C вещества **25 а** находится в приложении 34.

Найдено, что в реакции гетарилгуанидинов, ариальдегидов и β -дикетонов линейного строения образуются только продукты взаимодействия гуанидинов с дикетонами, описанные ранее. Для бензоилаcetона, имеющего менее реакционноспособную бензоильную группу, были выделены продукты трехкомпонентной конденсации - 2-гетариламино-6-метил-4-фенил-5-бензоил-1,4-дигидропиримидины **28 а-г** (схема 27) [84]. Предполагаемая схема процесса аналогична реакции с циклическими дикетонами.

ЯМР ^1H спектры 5-бензоиламинопиримидинов **28 а-г** характеризуются наличием сигналов протонов двух NH-групп при 9.98-10.2 и 10.12-10.32 м.д. соответственно, а также сигналами протонов СН-групп в четвертом положении дигидропиримидинового цикла при 5.74-5.78 м.д.

Схема 27



28 а Het=бензоксазол-2-ил, Ar=Ph; **б** Het=бензоксазол-2-ил, Ar=4-MeOPh; **в** Het=бензтиазол-2-ил, Ar=Ph; **г** Het=бензтиазол-2-ил, Ar=4-MePh

В ИК-спектре соединения **28 а** присутствуют полосы поглощения NH- и CH-групп дигидропиримидинового цикла при 3220 см⁻¹ и 3040 см⁻¹.

Характеристики и спектральные данные соединений **25 а-ж, 26 а, б, 27, 28 а-г** представлены в таблицах 36-38.

Таблица 36

Характеристики соединений **25 а-ж, 26 а, б, 27, 28 а-г**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, %			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
25а	<chem>C21H18N4O2</chem>	<u>70.08</u> 70.38	<u>5.03</u> 5.06	<u>15.70</u> 15.63	296-298	70
25б	<chem>C24H24N4O2</chem>	<u>71.46</u> 71.98	<u>6.03</u> 6.04	<u>14.05</u> 13.99	>300	62
25в	<chem>C27H21FN4OS</chem>	<u>69.21</u> 69.54	<u>4.52</u> 4.45	<u>11.96</u> 12.01	274-276	59
25г	<chem>C23H21ClN4O2</chem>	<u>65.63</u> 65.41	<u>5.03</u> 5.11	<u>13.31</u> 13.32	>300	65
25д	<chem>C22H20N4O2S</chem>	<u>64.89</u> 65.33	<u>4.99</u> 4.98	<u>13.90</u> 13.85	>300	58
25е	<chem>C23H22N4OS</chem>	<u>68.53</u> 68.63	<u>5.46</u> 5.51	<u>13.91</u> 13.92	293-295	44
25ж	<chem>C28H24N4OS</chem>	<u>71.81</u> 72.39	<u>5.24</u> 5.21	<u>12.01</u> 12.06	>300	61
26а	<chem>C21H24N4O2</chem>	<u>69.21</u> 69.41	<u>6.64</u> 6.56	<u>15.37</u> 15.65	265-267	61
26б	<chem>C20H22N4OS</chem>	<u>65.55</u> 65.14	<u>6.05</u> 6.11	<u>15.29</u> 15.23	>300	32
27	<chem>C24H21N5O2S</chem>	<u>64.99</u> 65.12	<u>4.77</u> 4.88	<u>15.79</u> 15.85	240-242	30
28а	<chem>C25H20N4O2</chem>	<u>73.51</u> 73.56	<u>4.94</u> 4.95	<u>13.72</u> 13.65	264-266	64
28б	<chem>C26H22N4O3</chem>	<u>71.59</u> 71.22	<u>5.04</u> 5.06	<u>12.69</u> 12.78	279-281	59
28в	<chem>C25H20N4OS</chem>	<u>70.73</u> 70.47	<u>4.75</u> 4.58	<u>13.20</u> 13.25	270-272	67
28г	<chem>C26H22N4O3S</chem>	<u>71.63</u> 71.21	<u>5.09</u> 5.06	<u>12.84</u> 12.78	292-294	68

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **25 а-ж**, **26 а,б**, **27**, **28 а-г**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
25а	2.02-2.34 (6H, м, 3CH ₂); 5.70 (1H, с, C ⁴ -хиназолин); 7.08-7.44 (9H, м, аром.); 9.92 (1H, с, NH); 10.56 (1H, с, NH)
25б	1.04 (6H, с, 2CH ₃); 2.15 (1H, д, CH ₂ , $J=18.0$); 2.23 (1H, д, CH ₂ , $J=18.0$); 2.24 (3H, с, CH ₃); 2.50 (1H, д, CH ₂ , $J=14.0$); 2.57 (1H, д, CH ₂ , $J=14.0$); 5.82 (1H, с, C ⁴ - хиназолин); 7.07-7.50 (8H, м, аром.); 10.02 (1H, с, NH); 10.64 (1H, с, NH)
25в	2.60-2.95 (5H, м, 2CH ₂ +CH); 5.72 (1H, с, C ⁴ - хиназолин); 7.08-7.55 (13H, м, аром.); 9.98 (1H, с, NH); 10.65 (1H, с, NH)
25г	1.10 (6H, с, 2CH ₃); 2.19 (1H, д, CH ₂ , $J=18.0$); 2.26 (1H, д, CH ₂ , $J=18.0$); 2.52 (1H, д, CH ₂ , $J=14.0$); 2.60 (1H, д, CH ₂ , $J=14.0$); 5.92 (1H, с, C ⁴ - хиназолин); 7.09-7.51 (8H, м, аром.); 10.58 (1H, с, NH); 10.63 (1H, с, NH)
25д	2.01-2.31 (6H, м, 3CH ₂); 4,36 (3H, с, CH ₃ O); 5.65 (1H, с, C ⁴ - хиназолин); 7.03-7.35 (8H, м, аром.); 9.89 (1H, с, NH); 10.51 (1H, с, NH)
25е	2.01-2.32 (6H, м, 3CH ₂); 5.66 (1H, с, C ⁴ -хиназолин); 7.03-7.39 (9H, м, аром.); 9.89 (1H, с, NH); 10.51 (1H, с, NH)
25ж	2.01-2.31 (9H, м, 3CH ₂ +CH ₃); 5.65 (1H, с, C ⁴ -хиназолин); 7.03-7.37 (8H, м, аром.); 9.89 (1H, с, NH); 10.51 (1H, с, NH)
26а	1.03 (6H, с, 2CH ₃); 1.60-1.95 (6H, м, 3CH ₂); 2.20-2.55 (6H, м, 3CH ₂); 7.10-7.22 (2H, м, аром.); 7.42 (2H, т, аром., $J=7.2$); 10.01 (1H, с, NH); 10.35 (1H, с, NH)
26б	1.26-2.44 (16H, м, 8CH ₂); 7.24 (1H, т, аром., $J=7.2$); 7.41 (1H, т, аром., $J=7.2$); 7.64 (1H, д, аром., $J=7.2$); 7.86 (1H, д, аром., $J=7.2$); 10.11 (1H, с, NH); 10.39 (1H, с, NH)

27	1.06 (3H, с, CH ₃); 1.12 (3H, с, CH ₃); 2.15 (1H, д, CH ₂ , <i>J</i> =18.0); 2.22 (1H, д, CH ₂ , <i>J</i> =18.0); 2.50 (1H, д, CH ₂ , <i>J</i> =14.0); 2.63 (1H, д, CH ₂ , <i>J</i> =14.0); 7.06-7.39 (6H, м, аром.); 7.61 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.2); 7.81 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.2); 9.52 (1H, с, NH); 10.21 (1H, с, NH); 11.35 (1H, с, NH)
28а	1.80 (3H, с, CH ₃); 5.74 (1H, с, C ⁴ -пиримид.); 7.10-7.75 (14H, м, аром.); 9.98 (1H, с, NH); 10.13 (1H, с, NH)
28б	1.79 (3H, с, CH ₃); 4,37 (3H, с, CH ₃ O); 5.74 (1H, с, C ⁴ -пиримид.); 7.09-7.73 (13H, м, аром.); 9.99 (1H, с, NH); 10.12 (1H, с, NH)
28в	1.86 (3H, с, CH ₃); 5.78 (1H, с, C ⁴ -пиримид.); 7.05-7.70 (14H, м, аром.); 10.20 (1H, с, NH); 10.32 (1H, с, NH)
28г	1.84 (3H, с, CH ₃); 5.77 (1H, с, C ⁴ -пиримид.); 7.05-7.69 (14H, м, аром.); 10.18 (1H, с, NH); 10.30 (1H, с, NH)

Таблица 38

Данные спектра ЯМР ¹³C соединения **25 а**

Соединение	δ, м.д., ДМСО-d ₆
25а	20.64 (1C, CH ₂), 25.82 (1C, CH ₂), 36.38 (1C, CH ₂); 50.70 (1C, <u>СН</u> -фенил);); 109.10 (1C, С-узел. хиначолин); 119.51 (1C, бенз.); 121,24 (1C, бенз.); 122.82 (1C, бенз.); 125.76 (1C, бенз.); 126.30 (2C, фенил); 127.52 (1C, фенил); 128.66 (2C, фенил); 130.87 (1C, фенил); 143.95 (1C, NCN); 149.60 (1C, узел. бензоксазол(N)); 151.20 (1C, узел. бензоксазол(O)); 152.56 (1C, С-узел. хиначолин(N)); 172.09 (1C, NCO-оксазол); 193.20 (1C, CO)

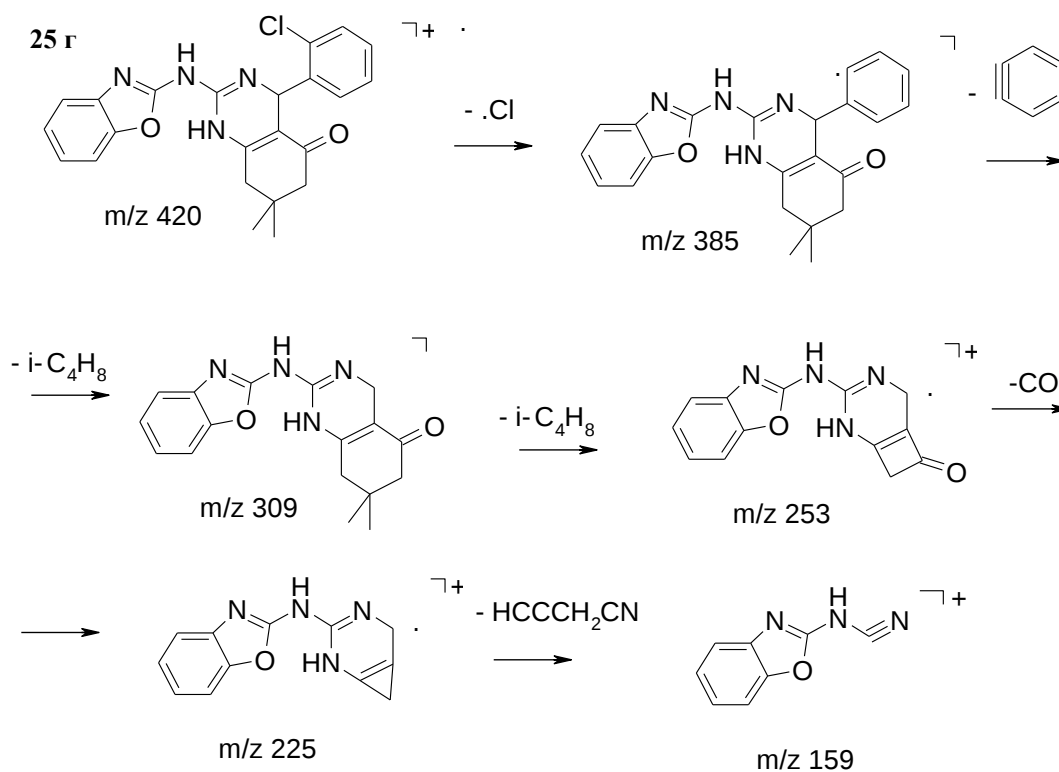
Таблица 39

Масс-спектр соединения **25 г**

Соединение	m/z (I _{отн} , %)
------------	----------------------------

25 г	420 (12); 385 (46); 309 (100); 253 (8); 225 (19); 159 (21) 105 (3).
-------------	---

Схема 28

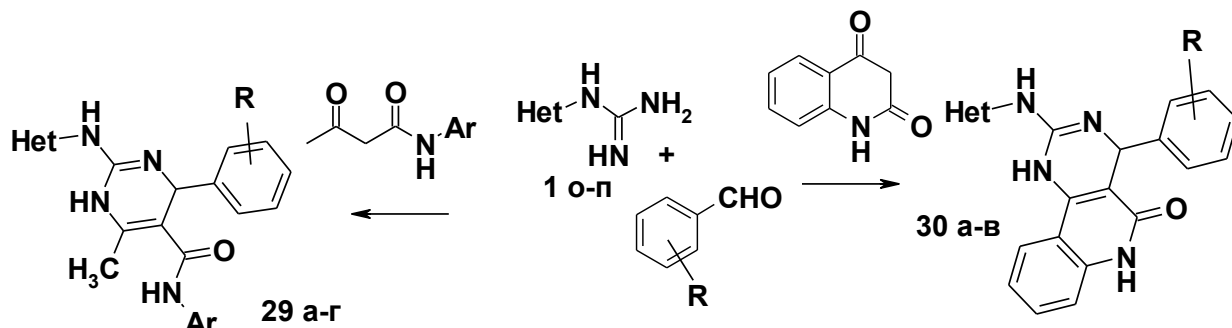


В масс-спектрах соединений **25 а-ж**, **26 а, б**, **27**, **28 а-г** присутствуют устойчивые молекулярные ионы. Вероятный путь фрагментации для соединения **25 г** приведен на схеме 28, результаты масс-спектроскопии в таблице 39. Фрагментация начинается с отщепления арильного заместителя. Как и в предыдущих случаях, самым стойким к электронному удару является безоксазольный цикл, фрагментация которого происходит в последнюю очередь. Пример масс спектра соединения **25 г** приведен в приложении 35.

Установлено, что реакция гуанидинов **1 о,п**, β -кетозэфиров и альдегидов, как и в случае с -дикетонами линейного строения, приводит лишь к продуктам циклизации гуанидинов с ацетоуксусным эфиром. При замене β -кетозэфиров на ацетоацетамиды были получены только продукты трехкомпонентного взаимодействия. Учитывая факт низкой реакционной способности амидного карбонила, полученным веществам приписана структура 5-арил-2-гетариламино-6-метил-4-арил-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксамидов **29 а-г**

[84-86]. При переходе к 2,4-диоксохинолину был получен еще один класс новых трициклических конденсированных азаетероциклов - 2-гетарил-4-арил-1,4-дигидропиримидо[5,6-с]хинолин-5(1H)-онов **30 а-в** (схема 29).

Схема 29



29 а, в, 30 а, в Het=бензоксазол-2-ил, **29 б, г, 30 б** Het=бензтиазол-2-ил; **29 а** R=4-MeO, Ar=4-MeC₆H₄, **б**, R = H, Ar=Ph, **в** R= 4-F, Ar=2-ClC₆H₄, **г** R=4-PhO, Ar=Ph; **30 а, б** R=H; **в** R =4-MeO

В спектрах ЯМР ¹H соединений **29 а-г**, присутствуют синглетные сигналы NH-протонов карбоксамидных групп в области 9.64 и 9.57 м. д, а также двух протонов NH-групп в области 9.9 - 10.1 и 10.0 - 11.1 м.д. соответственно. Протоны атомов углерода в четвертом положении дигидропиримидинового цикла в соединениях **29 а-г, 30 а-в** дают характерный сигнал в области δ 5.7 – 5.9 м.д. Характеристики и спектральные данные веществ **29 а-г, 30 а-в** приведены в таблицах 40, 41.

Таблица 40

Характеристики соединений **29 а-г, 30 а-в**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, %			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
29а	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₃	<u>69.41</u> 69.36	<u>5.44</u> 5.39	<u>14.88</u> 14.98	244-246	36
29б	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ OS	<u>68.32</u> 68.42	<u>4.82</u> 4.58	<u>15.93</u> 15.78	262-263	39
29в	C ₂₅ H ₁₉ ClFN ₅ O ₂	<u>63.14</u> 63.10	<u>4.06</u> 4.02	<u>14.66</u> 14.72	257-259	34
29г	C ₃₁ H ₂₅ N ₅ O ₃	<u>72.22</u> 72.44	<u>4.89</u> 4.78	<u>13.58</u> 13.56	259-261	34

30a	$C_{24}H_{17}N_5O_2$	$\frac{70.75}{70.82}$	$\frac{4.21}{4.14}$	$\frac{17.19}{17.23}$	285-287	51
30б	$C_{24}H_{17}N_5OS$	$\frac{68.07}{68.21}$	$\frac{4.05}{4.10}$	$\frac{16.54}{16.33}$	>300	59
30в	$C_{25}H_{19}N_5O_3$	$\frac{68.43}{68.64}$	$\frac{4.35}{4.38}$	$\frac{16.09}{16.01}$	>300	63

Таблица 41

Данные спектров ЯМР 1H соединений **29 а-г**, **30 а-в**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
29а	1,95 (3H, с, 4-CH ₃); 2.14 (3H, с, CH ₃); 4,25 (3H, с, 4-CH ₃ O); 5.76 (1H, с, C ⁴ -пиримид.); 6.89-7.41 (13H, м, аром.); 9.61 (1H, с, NH); 10.01 (1H, с, NH); 10.12 (1H, с, NH)
29б	2.16 (3H, с, CH ₃); 5.78 (1H, с, C ⁴ -пиримид.); 6.98-7.15 (5H, м, аром.); 7.32-7.47 (9H, м, аром.); 9.64 (1H, с, NH); 10.02 (1H, с, NH); 10.18 (1H, с, NH)
29в	2.16 (3H, с, CH ₃); 5.78 (1H, с, C ⁴ -пиримид.); 6.98-7.45 (13H, м, аром.); 9.65 (1H, с, NH); 10.03 (1H, с, NH); 10.16 (1H, с, NH)
29г	2.21 (3H, с, CH ₃); 5.83 (1H, с, C ⁴ -пиримид.); 6.86-7.17 (7H, м, аром.); 7.27-7.44 (9H, м, аром.); 7.62 (2H, д, аром., $J=7.2$); 9.57 (1H, с, NH); 9.92 (1H, с, NH); 10.03 (1H, с, NH)
30а	5.65 (1H, с, CH-Ar); 7.21-7.74 (13H, м, аром.); 9.64 (1H, с, NH); 10.10 (1H, с, NH); 11.08 (1H, с, NH)
30б	5.46 (1H, с, CH-Ar); 7.16-7.67 (13H, м, аром.); 9.46 (1H, с, NH); 10.21 (1H, с, NH); 10.87 (1H, с, NH)
30в	4,27 (3H, с, 4-CH ₃ O); 7.21-7.72 (13H, м, аром.); 9.64 (1H, с, NH); 10.11 (1H, с, NH); 11.08 (1H, с, NH)

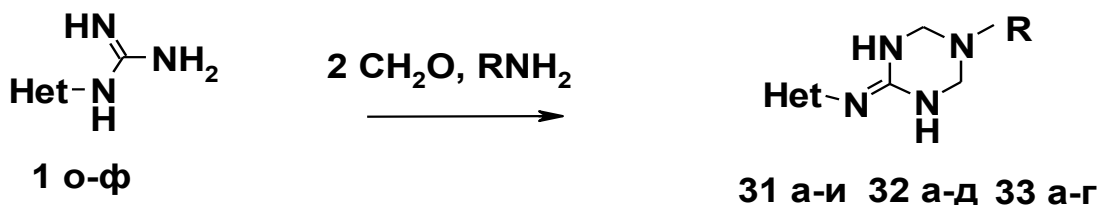
Попытка распространить настоящую трехкомпонентную конденсацию на 4-метилхиназолилгуанидины **1 о-г** оказалась неуспешной. Очевидно, что метильная группа в четвертом положении хиназолинового цикла, обладающая

значительной метиленовой активностью, участвует в реакции с альдегидами и приводит к образованию трудноразделимой смеси веществ.

2.3 Синтез гексагидротриазинового цикла взаимодействием монозамещенных гуанидинов с формалином и первичными аминами.

На примере гетарилгуанидинов **1 о-ф** нами впервые подробно изучена реакция аминометилирования, описанная ранее только для алкил(арил)сульфогуанидинов и нитрогуанидинов [68]. Как оказалось, оптимальными условиями для проведения реакции является нагревание в диоксане эквивалентных количеств первичного амина, гуанидина и 2 моль альдегида муравьиной кислоты (в виде 40%-го водного раствора) в течение 1-3 ч (схема 30) [87]. Целевые 5-R-иминогетарилгексагидро-1,3,5-триазины **31 а-и**, **32 а-д** и **33 а-г** образуются с выходами 38-80 %. Попытка распространить данное взаимодействие на анилины привела к образованию сложной смеси и выделить целевые продукты не удалось.

Схема 30

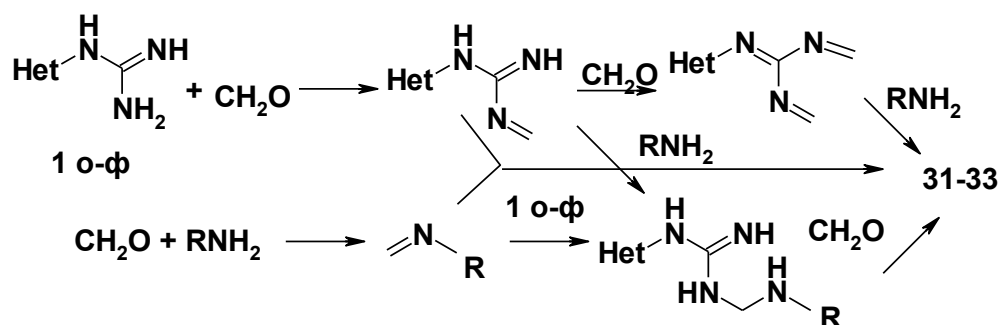


31 а-д Het=бензоксазол-2-ил, **е-и** Het=бензтиазол-2-ил; **31 а,е** R=PhCH₂CH₂; **б,ж** R=PhCH₂; **в,з** R=CH₃OCH₂CH₂; **г,и** R=CH₃O(CH₂)₃; **д** R=HOCH₂CH₂; **32 а** Het=4-метилхиназол-2-ил, R=CH₃OCH₂CH₂; **б** Het=4,6-диметилхиназол-2-ил, R=PhCH₂CH₂; **в** Het=4,7-диметилхиназол-2-ил, R=PhCH₂; **г** Het=6-этокси-4-метилхиназол-2-ил, R=CH₃OCH₂CH₂; **д** Het=6-эметокси-4-метилхиназол-2-ил, R=CH₃CH₂CH₂; **33 а** Het=4-фенилхиназол-2-ил, R=PhCH₂CH₂; **б** Het=4-фенилхиназол-2-ил, R=PhCH₂; **в** Het=6-хлор-4-фенилхиназол-2-ил, R=CH₃OCH₂CH₂; **г** Het=6-хлор-4-фенилхиназол-2-ил, R=PhCH₂CH₂

Наличие в ЯМР ^1H спектрах, полученных гексагидротриазинов, следующих характерных сигналов: синглета протонов соответствующего двум группам CH_2 с δ 4.20-4.40 м.д. и синглетного сигнала двух протонов, циклических аминогрупп с δ 8.48-9.00 (вещества **31 а-и**) и 9.25-9.85 (вещества **32 а-д, 33 а-г**) м.д. позволяет приписать указанным веществам структуры, имеющие проскую конфигурацию 1,3,5-триазинового цикла. Примеры ЯМР ^1H спектров веществ **31 в** и **33 г** приведены в приложениях 36, 37. В спектре ЯМР ^{13}C вещества **31 б** максимальный химический сдвиг принадлежит второму углеродному атому бензоксазольного цикла (165,1 м.д.), атомы углерода метиленовых групп гексагидротриазинового фрагмента резонируют вместе при 59.87 м.д. Пример этого спектра размещен в приложении 38.

Предполагаемый механизм этой многостадийной каскадной реакции (схема 31) может включать образование разнообразных соединений.

Схема 31



Характеристики и спектральные данные гетарилиминотриазинов **31-33** приведены в таблицах 42-45.

Таблица 42

Характеристики соединений **31 а-и, 32 а-д и 33 а-г**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, %			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	Н		
31а	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$	$\frac{67.11}{67.27}$	$\frac{5.90}{5.96}$	$\frac{21.89}{21.79}$	188-190	65
31б	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$	$\frac{66.54}{66.43}$	$\frac{5.73}{5.58}$	$\frac{22.95}{22.79}$	195-197	39

31в	$C_{13}H_{17}N_5O_2$	$\frac{56.53}{56.72}$	$\frac{6.40}{6.22}$	$\frac{25.31}{25.44}$	154-156	52
31г	$C_{14}H_{19}N_5O_2$	$\frac{58.05}{58.12}$	$\frac{6.79}{6.62}$	$\frac{24.38}{24.20}$	162-164	41
31д	$C_{12}H_{15}N_5O_2$	$\frac{55.35}{55.16}$	$\frac{5.70}{5.79}$	$\frac{26.55}{26.80}$	200-202	56
31е	$C_{18}H_{19}N_5S$	$\frac{64.25}{64.07}$	$\frac{5.49}{5.65}$	$\frac{20.56}{20.75}$	202-204	48
31ж	$C_{17}H_{17}N_5S$	$\frac{63.28}{63.13}$	$\frac{5.18}{5.30}$	$\frac{21.80}{21.65}$	196-198	57
31з	$C_{13}H_{17}N_5OS$	$\frac{53.75}{53.58}$	$\frac{5.69}{5.88}$	$\frac{23.88}{24.05}$	175-177	64
31и	$C_{14}H_{19}N_5OS$	$\frac{54.95}{55.06}$	$\frac{6.09}{6.27}$	$\frac{23.08}{22.93}$	181-183	68
32а	$C_{15}H_{20}N_6O$	$\frac{60.09}{59.98}$	$\frac{6.56}{6.71}$	$\frac{30.11}{29.98}$	212-214	51
32б	$C_{21}H_{24}N_6$	$\frac{70.12}{69.97}$	$\frac{6.83}{6.71}$	$\frac{22.19}{23.31}$	263-264	78
32в	$C_{20}H_{22}N_6$	$\frac{69.50}{69.34}$	$\frac{6.40}{6.40}$	$\frac{24.21}{24.26}$	251-252	74
32г	$C_{17}H_{24}N_6O_2$	$\frac{59.95}{59.29}$	$\frac{7.04}{7.02}$	$\frac{24.31}{24.40}$	246-248	57
32д	$C_{16}H_{22}N_6O$	$\frac{61.18}{61.13}$	$\frac{7.11}{7.05}$	$\frac{26.65}{26.73}$	236-238	63
33а	$C_{25}H_{24}N_6$	$\frac{73.88}{73.51}$	$\frac{5.96}{5.92}$	$\frac{20.67}{20.57}$	286-288	46
33б	$C_{24}H_{22}N_6$	$\frac{73.05}{73.07}$	$\frac{5.68}{5.62}$	$\frac{21.22}{21.30}$	280-282	54
33в	$C_{20}H_{21}ClN_6O$	$\frac{60.53}{60.60}$	$\frac{5.33}{5.26}$	$\frac{21.18}{21.18}$	289-291	78
33г	$C_{25}H_{23}ClN_6$	$\frac{67.21}{67.79}$	$\frac{5.20}{5.23}$	$\frac{19.03}{18.97}$	294-296	80

Таблица 43

Данные спектров ЯМР 1H соединений **31 а-и**, **32 а-д** и **33 а-г**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
31а	2.83-2.90 (4H, м, $2CH_2$); 4.15 (4H, с, $2CH_2$); 7.13-7.30 (7H, м, аром.); 7.44 д (1H, аром., $J=7.2$); 7.55 (1H, д, аром., $J=7.2$); 8.56 (2H, с, 2NH)

31б	2.90 (2H, c, CH ₂); 4.20 c (4H, c, 2CH ₂); 7.10 (1H, т, аром., <i>J</i> =7.8); 7.23-7.40 м (3H, м, аром.); 7.40 (3H, м, аром.); 7.50 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.2); 7.68 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.2); 8.60 (2H, c, 2NH)
31в	2.85 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 3.20 (3H, c OCH ₃); 3.52 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 4.33 (4H, c, 2CH ₂); 6.95-7.14 (2H, м, аром.); 7.23-7.42 м (2H, м, аром.); 8.75 (2H, c, 2NH)
31г	1.74 (2H, м, CH ₂); 2.73 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 3.21 (3H, c, OCH ₃); 3.40 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 4.30 (4H, c, 2CH ₂); 6.90-7.13 (2H, м, аром.); 7.22-7.40 (2H, м, аром.); 8.95 (2H, c, 2NH)
31д	2.70 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =13); 3.55 (2H, м, CH ₂); 4.60 (1H, д, OH, <i>J</i> =13); 4.28 (4H, c, 2CH ₂); 6.94-7.13 (2H, м, аром.); 7.22-7.35 (2H, м, аром.); 8.48 (2H, c, 2NH)
31е	2.78-2.93 (4H, м, 2CH ₂); 4.30 (4H, c, 2CH ₂); 7.04 (1H, т, аром., <i>J</i> =7.8); 7.15-7.31 (6H, м, аром.); 7.42 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.2); 7.62 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.2); 8.50 (2H, c, 2NH)
31ж	2.92 (2H, c, CH ₂); 4.28 (4H, c, 2CH ₂); 8.65 (2H, c, 2NH); 7.08 (1H, т, аром., <i>J</i> =7.8); 7.16-7.37 (6H, м, аром.); 7.52 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.2); 7.66 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.2)
31з	2.81 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 3.24 (3H, c, OCH ₃); 3.55 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 4.25 (4H, c, 2CH ₂); 6.71 (1H, т, аром., <i>J</i> =7.8); 7.03 (1H, т, аром., <i>J</i> =7.8); 7.11-7.22 (2H, м, аром.); 8.45 (2H, c, 2NH)
31и	1.77 (2H, м, CH ₂); 2.68 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =13); 3.24 (3H, c, OCH ₃); 3.50 (2H, м, CH ₂); 4.34 (4H, c, 2CH ₂); 6.67 (1H, т, аром., <i>J</i> =7.8); 7.20 (1H, т, аром.); 7.16-7.32 (2H, м, аром.); 8.85 (2H, c, 2NH)
32а	2.70 (3H, c, CH ₃); 2.83 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 3.24 (3H, c, OCH ₃); 3.57 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 4.41 (4H, c, 2CH ₂); 7.26 (1H, т, аром., <i>J</i> =7.8); 7.56 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.3); 7.68 (1H, т, аром., <i>J</i> =7.8); 7.94 (1H, т, аром., <i>J</i> =7.8); 9.72 (2H, c, 2NH)
32б	2.40 (3H, c, CH ₃); 2.68 c (3H, c, CH ₃); 2.72-2.90 (4H, м, 2CH ₂); 4.39

	(4H, c, 2CH ₂); 7.08-7.32 (5H, м, аром.); 7.39-7.48 (2H, м, аром.) 7.81 (1H, c, аром.); 9.32 (2H, c 2NH)
32в	2.40 (3H, c, CH ₃); 2.64 (3H, c, CH ₃); 2.92 (2H, c, CH ₂); 4.32 (4H, c, 2CH ₂); 7.11-7.36 (7H, м, аром.) 7.84 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.3); 9.20 (2H, c, 2NH)
32г	1.25 (3H, т, CH ₃); 2.44 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 2.69 (3H, c, CH ₃); 3.19 (3H, c, OCH ₃); 3.51 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 3.82 (2H, кв, CH ₂ , <i>J</i> =13); 4.33 (4H, c, 2CH ₂); 7.46-7.57 (2H, м, аром.); 7.70 (1H, c, аром.); 9.24 (2H, c, 2NH)
32д	1.05 (2H, м, CH ₃ CH ₂ CH ₂); 1.18 (3H, т, CH ₃ CH ₂ CH ₂ , <i>J</i> =12); 2.45 (2H, т, CH ₃ CH ₂ CH ₂ , <i>J</i> =12); 2.68 (3H, c, CH ₃); 3.90 (3H, c, CH ₃); 4.40 (4H, c, 2CH ₂); 7.39-7.48 (2H, м, аром.) 7.81 (1H, c, аром.); 9.36 (2H, c, 2NH)
33а	2.82-2.95 (4H, м, 2CH ₂); 4.25 (4H, c, 2CH ₂); 7.09-7.30 (6H, м, аром.); 7.32-7.68 (8H, м, аром.); 9.88 (2H, c, 2NH)
33б	2.90 (2H, c, CH ₂); 4.29 (4H, c, 2CH ₂); 7.11-7.34 (6H, м, аром.); 7.55 (1H, д, аром., <i>J</i> =7.2); 7.35-7.69 (7H, м, аром.); 9.89 (2H, c, 2NH)
33в	2.48 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 3.33 (3H, c, OCH ₃); 3.52 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 4.30 (4H, c, 2CH ₂); 7.39-7.48 (2H, м, аром.) 7.45-7.81 (6H, м, аром.); 9.90 (2H, c, 2NH)
33г	2.73 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 2.88 (2H, т, CH ₂ , <i>J</i> =12); 4.31 (4H, c, 2CH ₂); 7.12-7.38 (5H, м, аром.); 7.52-7.71 (8H, м, аром.) 9.92 (2H, c, 2NH)

Таблица 44

Данные спектра ЯМР ¹³C соединения **31 б**

Соединение	δ, м.д., ДМСО-d ₆
31б	53.86 (1C, CH ₂ -фенил), 59.87 (2C, 2CH ₂ -триазин), 108.52 (1C, CH-бенз.); 115.13 (1C, CH-бенз.); 120.74 (1C, CH-бенз.); 123.08 (1C, бенз.); 127.35 (1C, фенил); 128.42 (2C, фенил);

	128.78 (2C, фенил); 137.95 (1C, фенил); 142.70 (1C, триазин); 146.59 (1C, узл. бензоксазол(N)); 154.86 (1C, узл. бензоксазол(O)); 165.71 (1C, оксазол)
--	--

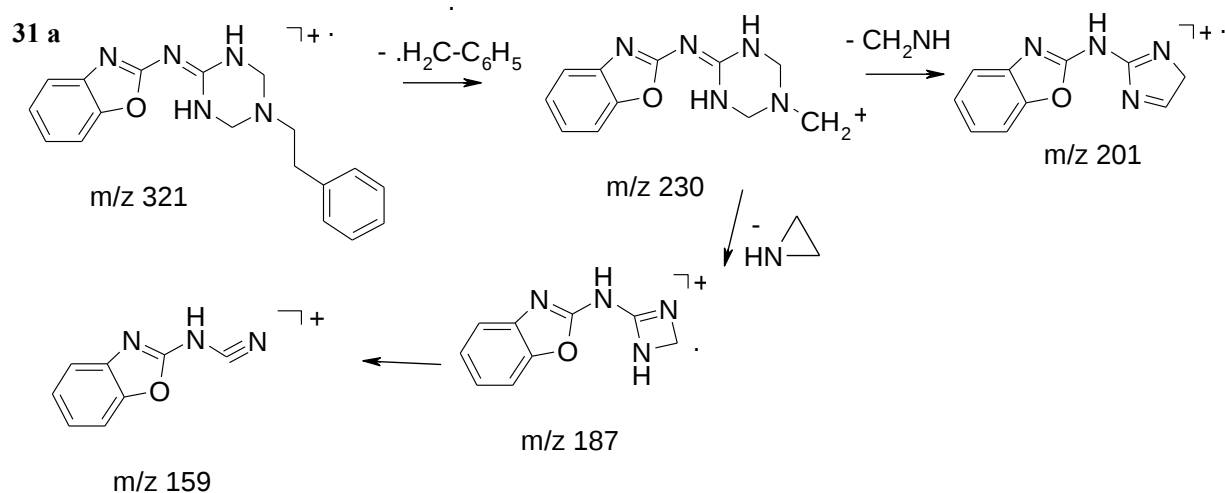
Вероятный путь фрагментации для соединения **31 а** приведен на схеме 32, пример масс-спектра в приложении 39. Фрагментация молекулярного иона **31 а** начинается с разрушения 2-фенилэтильного заместителя посредством выброса частицы C_7H_7 , затем последовательно расщепляется гексагидротриазиновый цикл, элиминируя молекулу азиридина и частицу CH_2N .

Таблица 45

Масс-спектр соединения **31 а**

Соединение	m/z ($I_{отн}$, %)
31 а	321 (32); 230 (11); 201 (15); 187 (100); 159 (80); 105 (12).

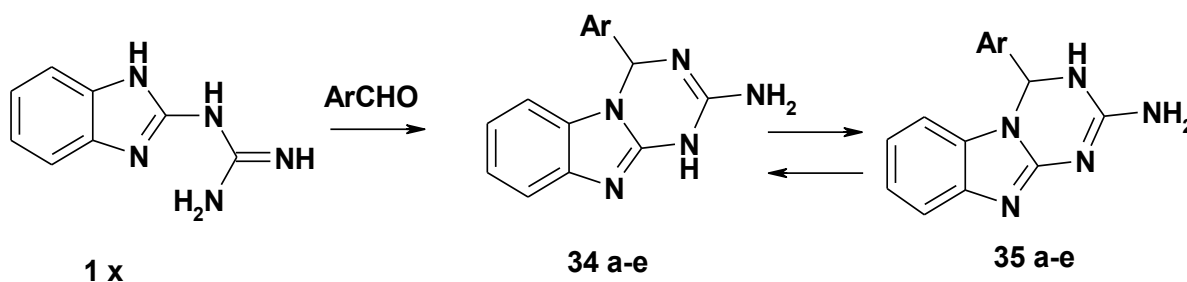
Схема 32



Применение данной реакции к более нуклеофильным алкил(арил)гуанидинам приводило к поликонденсации с образованием полимерных смол.

Трехкомпонентная реакция с формалином и первичными аминами распространена так же на 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламины **34 а-е**, которые содержат гуанидиновый фрагмент в триазиновом цикле. Соединения **34 а-е** легко получают взаимодействием бензимидазол-2-илгуанидина **1 х** и ароматических альдегидов (схема 33). В работе [88] предложено два варианта синтеза этих соединений, однако на основании одних лишь данных ИК-спектроскопии и элементного анализа, продуктам этой реакции была приписана таутомерная форма 4-арил-3,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламинов **35**. Нами были изучены эти соединения на основании данных ЯМР ^1H спектроскопии, снятых в ДМСО- d_6 . Как оказалось, в спектрах присутствуют два синглета групп CH и NH , что соответствует таутомерной форме 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламинов **34**, тогда как в таутомерной форме **35** сигналы протонов групп CH и NH триазинового цикла должны быть в виде двух дублетов [89-91]. Температуры плавления **34** полностью совпадают с литературными данными [88] аналогичных соединений описанных в форме **35**.

Схема 33

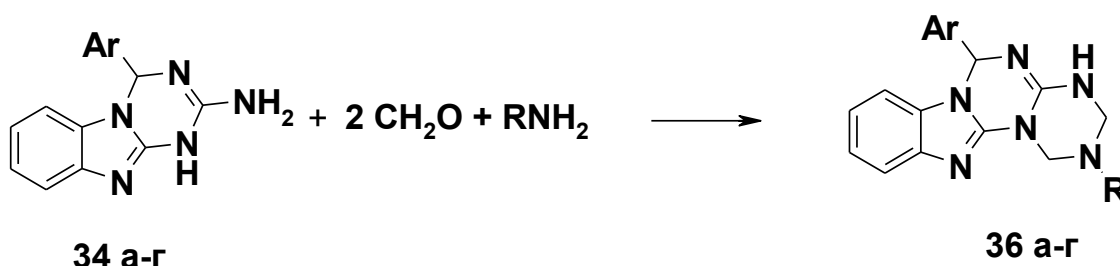


36 (35) а $\text{Ar} = \text{Ph}$, **б** $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, **в** $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, **г** $4\text{-FC}_6\text{H}_4$, **д** 3-Py , **е** 4-Py

Установлено, что взаимодействие 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламинов **34 а-г** с формалином и первичными аминами приводит к аннелированию триазинового цикла к триазиновому (схема 34). Наиболее гладко эта реакция протекает при кипячении эквимольной смеси реагентов в диоксане, к которому добавлено небольшое количество диметилформамида (10%). В результате этой каскадной реакции с выходами 54-

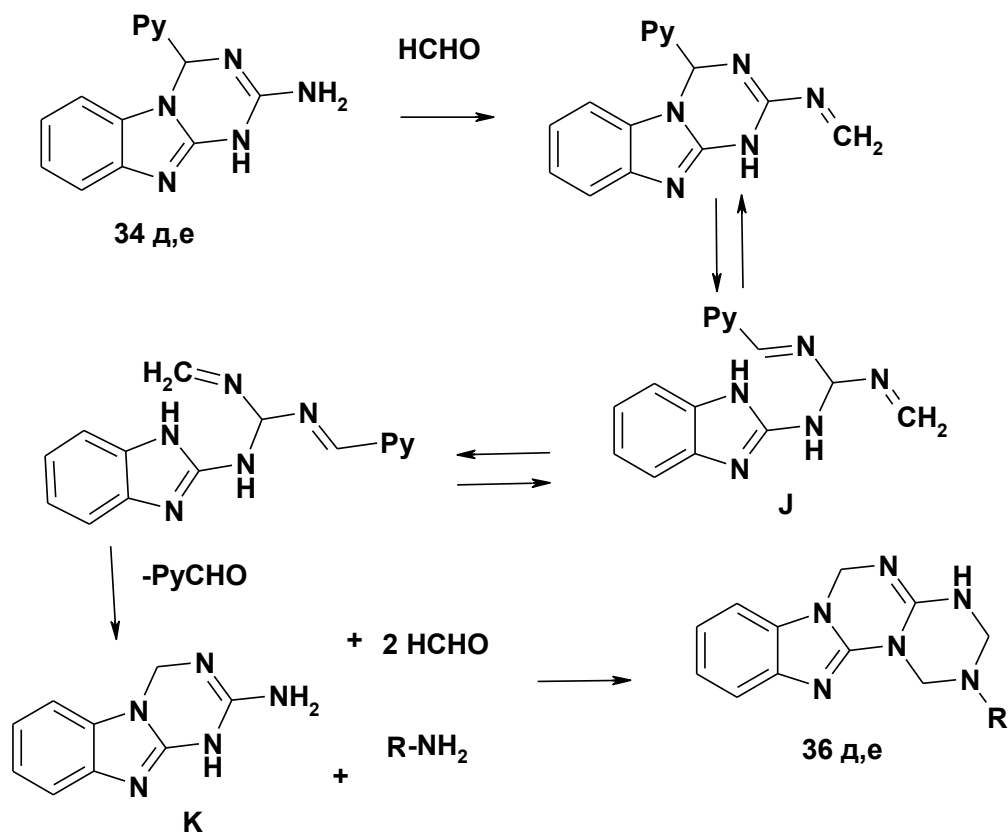
85% получены производные новой тетрациклической системы 2-алкил-6-арил-2,3,4,6-тетрагидро-1H-[1,3,5]триазино[1',2':3,4][1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолы **36 а-г**. В ЯМР ^1H спектрах триазинотриазинов **36** в отличие от исходных 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламинов **34** отсутствуют сигналы протонов экзо- и эндоциклической аминогрупп и присутствуют два синглета метиленовых групп, а также сигналы фрагментов соответствующих алифатических аминов и группы NH новообразованного триазинового кольца.

Схема 34



34, 36 а Ar=Ph, R=PhCH₂; **б** Ar=4-CH₃OC₆H₄, R=пиридин-3-ил-CH₂; **в** Ar=2-CH₃OC₆H₄, R=морфолин-4-ил-CH₂CH₂; **г** Ar=4-FC₆H₄, R=PhCH₂CH₂

Неожиданно оказалось, что при введении в данную реакцию 4-пиридин-3(4)-ил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламинов **34 д, е**, единственными выделенными продуктами реакции оказались продукты каскадного взаимодействия в которых отсутствуют пиридиновые фрагменты - 2-алкил-2,3,4,6-тетрагидро-1H-[1,3,5]триазино[1',2':3,4][1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолы **36 д,е** [90]. ЯМР ^1H спектры соединений **36 д, е**, в отличие от аналогичных спектров структур **36 а-г**, в которых присутствуют сигналы групп CH ($\delta = 6.6$ м.д.) и ароматических протонов ариальдегидных остатков, не содержат сигналов пиридиновых протонов, а содержат лишь только синглеты новых групп CH₂ ($\delta = 5.3$ м.д.). Вероятно, потеря пиридинового фрагмента происходит через раскрытие триазинового цикла с образованием интермедиата **Ж**, в котором происходит вращение по связи C-N и циклизация в бензимидазотриазин **К** с отщеплением пиридинкарбоксальдегида. Последующее трехкомпонентное взаимодействие с формальдегидом и первичными аминами приводит к конечным продуктам реакции **36 д, е** (схема35).



36 д R=PhCH₂, **36 е** R=МорфCH₂CH₂

Характеристики и спектральные данные соединений **36 а-е** приведены в таблицах 46, 47.

Таблица 46

Характеристики соединений **36 а-е**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, %			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	Ν		
36а	C ₂₄ H ₂₂ N ₆	<u>72.25</u> 73.07	<u>5.67</u> 5.62	<u>21.26</u> 21.30	237-239	76
36б	C ₂₄ H ₂₃ N ₇ O	<u>67.81</u> 67.75	<u>5.49</u> 5.45	<u>23.10</u> 23.04	253-255	68
36в	C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₂	<u>64.58</u> 64.41	<u>6.50</u> 6.53	<u>25.31</u> 21.91	159-161	54
36г	C ₂₅ H ₂₃ FN ₆	<u>70.30</u> 70.41	<u>5.49</u> 5.44	<u>19.78</u> 19.70	219-221	85
36д	C ₁₈ H ₁₈ N ₆	<u>67.68</u> 67.91	<u>5.66</u> 5.70	<u>26.48</u> 26.40	256-258	76

36e	$C_{17}H_{23}N_7O$	$\frac{59.63}{59.81}$	$\frac{6.82}{6.79}$	$\frac{28.64}{28.72}$	249-251	65
------------	--------------------	-----------------------	---------------------	-----------------------	---------	----

Таблица 47

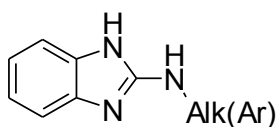
Данные спектров ЯМР 1H соединений **36 а-е**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 J , Гц
36а	3.60 (2H, с, PhCH ₂), 4.25 (2H, с, CH ₂ -триазин), 4.35 (2H, с, CH ₂ -триазин), 6.60 (1H, с, PhCH-триазин), 6.58-6.91 (7H, м, аром.), 6.93 (1H, д, C ₆ H ₄ , J 8,0), 7.28 (1H, д, C ₆ H ₄ , J 8,0), 7.31-7.69 (5H, м, Ph), 7.93 (1H, с NH-триазин)
36б	3.78 (3H, с, CH ₃ O), 4.04 (2H, с, CH ₂), 4.30 (2H, с, CH ₂ -триазин), 4.38 (2H, с, CH ₂ -триазин), 6.60 (1H, с, ArCH-триазин), 6.85-7.02 (3H, м, аром.+пиридин), 7.07-7.56 (6H, м, аром.), 7.76 (1H, д, пиридин, $J=8.0$), 7.95 (1H, с, NH-триазин), 8.46 д (1H, пиридин, $J=8.0$), 8.65 с (1H, пиридин)
36в	2.40 (2H, уш т, морфCH ₂ CH ₂), 2.55 (4H, м, CH ₂ NCH ₂), 2.85 (2H, т, морфCH ₂ CH ₂ , $J=8.0$), 3.55 (4H, м, CH ₂ OCH ₂); 3.72 (3H, с, CH ₃ O), 4.30 (2H, с, CH ₂ -триазин), 4.37 (2H, с, CH ₂ -триазин), 6.60 (1H, с, ArCH-триазин), 6.85-7.02 (4H, м, аром.), 7.07-7.51 (4H, м, аром.), 7.95 (1H, с, NH-триазин)
36г	2.55 (2H, м, PhCH ₂ CH ₂), 2.85 (2H, т, PhCH ₂ CH ₂ , $J=8.5$), 4.25 (2H, с, триазин), 4.35 (2H, с, триазин.), 6.68 (1H, с, ArCH-триазин), 6.53-6.76 (7H, м, аром.), 6.77 (1H, д, бенз., $J=8.0$), 6.88-7.24 (5H, м аром.), 7.55 (1H, с, NH-триазин)
36д	3.58 (2H, с, PhCH ₂), 4.25 (2H, с, CH ₂ -триазин), 4.35 (2H, с, CH ₂ -триазин), 5.30 (2H, с, CH ₂ -триазин), 6.55-6.93 (5H, м, аром.), 6,95 (2H, м, C ₆ H ₄), 7.15 (1H, д, C ₆ H ₄ , $J=8.0$), 7.25 (1H, д, C ₆ H ₄ , $J=8.0$), 7.56 (1H, с, NH-триазин)
36е	2.35 (2H, уш.т, морфCH ₂ CH ₂), 2.55 (4H, м, CH ₂ NCH ₂), 2.85 (2H, т,

	морфCH ₂ CH ₂ , $J=7.5$), 3.55 (4H, м, CH ₂ OCH ₂), 4.25 (2H, с, CH ₂ -триазин), 4.35 (2H, с, CH ₂ -триазин), 5.30 (2H, с, CH ₂ -триазин), 6.94 (2H, м, C ₆ H ₄), 7.15 (1H, д, C ₆ H ₄ , $J=8.0$), 7.25 (1H, д, C ₆ H ₄ , $J=8.0$), 7.65 (1H, с, NH-триазин)
--	--

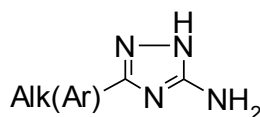
ГЛАВА 3. Каскадные реакции на основе аминоказолов. Модификация полученных продуктов

Особый интерес к синтетической химии аминоказолов можно объяснить высоким синтетическим потенциалом эндоциклических и экзоциклических аминокрупп, содержащихся в их структуре. Благодаря наличию этих несимметричных нуклеофильных центров, аминоказолы обладают способностью вступать в реакции с разнообразными электрофильными реагентами с образованием широкого спектра азогетероциклических систем. [92-103]. Изученные нами трехкомпонентные реакции гетероциклизации гетарилгуанидинов распространены на ряд аминоказолов, являющихся гетероциклическими аналогами гуанидинов.



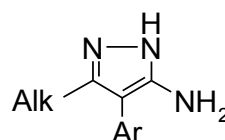
2-алкил(арил)амино
бензимидазолы

37



5-алкил(арил)-3-амино
триазолы

38



4-арил-5-алкил-3-амино
пиразолы

39

Синтез 5-замещенных-3-амино-1,2,4-триазолов **38** осуществлялся по методикам описанным в [104,105], а N-замещенные-2-аминобензимидазолы **37** синтезировали по методике [106]. Исходные аминоказолы **39** получали ацилированием соответствующих бензилцианидов эфирами кислот с последующей циклизацией гидратом гидразина [107-110].

Несимметричность реакционных центров в аминоказолах требует решения задач, связанных с регионаправленностью их реакций с агентами электрофильной природы. С этой целью, полуэмпирически (AM1, HyperChem, V. 7.0) и методом функционала плотности DFT (B3LYP/6-31G, Gaussian-98), были проведены квантово-химические расчеты молекул аминоказолов [111-115]. Рассчитывались как заряды, так и электронная плотность на граничных орбиталях реакционных центров. Из результатов вычислений следует, что

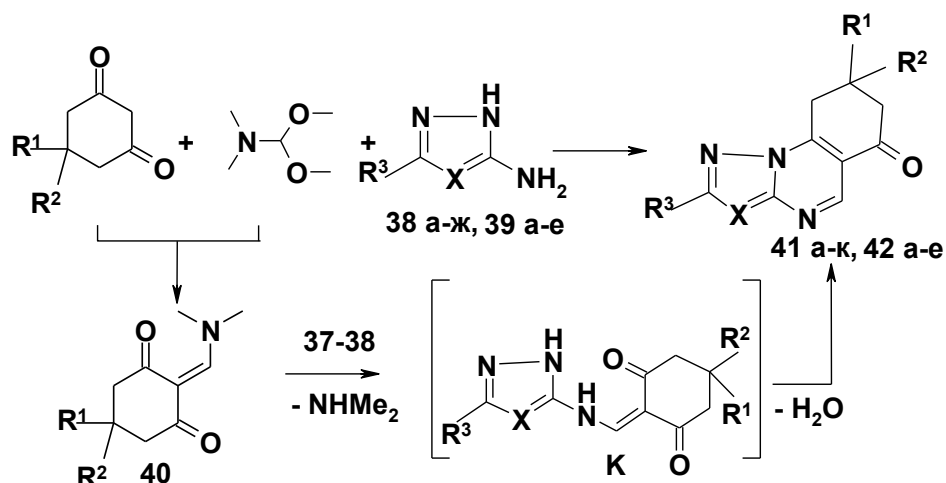
отрицательные заряды на циклических атомах азота в молекулах аминоксолов меньше чем заряды на экзо-аминогруппах. Электронная плотность ВЗМО на аминогруппах, тоже превосходит таковую для циклических аминогрупп. Это позволяет предположить большую реакционную способность экзо-атомов азота.

3.1 Трехкомпонентные реакции аминоксолов с ортоэфирами и метиленактивными соединениям

Трехкомпонентная реакция 2-аминобензимидазола с ортоэфирами и циклогександионами описана в литературе [116]. Попытка осуществить трехкомпонентное взаимодействие 3-амино-1,2,4-триазолов **38** и 3-аминопиразолов **39** с 1,3-циклогександионами и ортоформиатом, из-за протекания параллельных реакций, не привела к желаемому результату. Однако, при замене ортоэфира на его синтетический эквивалент - диметилацеталь диметилформамида, удалось провести синтез в трехкомпонентном варианте.

Предполагается, что данная каскадная реакция начинается с образования диметиламинометиленового производного циклогександиона **40**. Замещение диметиламиногруппы аминоксолом в интермедиате **40** приводит к образованию енаминона **K**, циклизирующего в 8,8-R,R-8,9-дигидро[1,2,4]азоло[1,5-*a*]хиназолин-6-оны **40 а-к** и **41 а-е**, являющиеся представителями новых гетероциклических систем [118] (схема 36).

Схема 36



38 X=N, **а** R³=H, **б** R³=Me, **в** R³=CF₃, **г** R³=MeS, **д** R³=Ph, **е** R³=β-Pyr, **ж** R³=γ-Pyr, **з** R³=EtS

41 X=N, **а** R¹=R²=Me, R³=H; **б** R¹=R²=Me, R³=Me; **в** R¹=R²=H, R³=Me, **г** R¹=H, R²=Me, R³=CF₃, **д** R¹=R²=Me, R³=MeS, **е** R¹=H, R²=Ph, R³=H, **ж** R¹=R²=Me, R³=Ph; **з** R¹=R²=Me, R³=β-Pyr, **и** R¹=R²=H, R³=γ-Pyr **к** R¹=R²=H, R³=EtS

39 а R³=H, X=PhCH, **б** R³=H, X=2-MeOC₆H₄CH **в** R³=Me, X=PhCH, **г** R³=Et, X=3-ClC₆H₄CH, **д** R³=MeOCH₂, X=PhCH, **е** R³=Me, X=4-FC₆H₄CH

42 а R¹=R²=Me, R³=H, X=PhCH, **б** R¹=R²=H, R³=H, X=2-MeOC₆H₄CH, **в** R¹=R²=H, R³=Me, X=4-MeOC₆H₄CH, **г** R¹=H, R²=Me, R³=Et, X=3-ClC₆H₄CH, **д** R¹=R²=H, R³=MeOCH₂, X=PhCH, **е** R¹=H, R²=PhCH, R³=Me, X=4-FC₆H₄CH

Подразумевается, что диметиламин вытесняется за счет аминогруппы, а не эндо-атома азота, что согласуется с литературными данными [119].

Анализ ЯМР ¹H спектров дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]хиназолин-6(7H)-онов **41а** и **41б**, различающихся метильным заместителем в триазольном цикле, позволил соотнести принадлежность сигналов СН-протонов пиримидинового (~9.1 м.д.) и триазольного(пиразольного) (8,45-8,72 м.д.) фрагментов. На масс-спектрах веществ **41 а-к** и **42 а-е** присутствуют устойчивые молекулярные ионы. Характеристики и данные спектроскопических исследований триазоло(пиразоло)хиназолинонов **41, 42** приведены в таблицах 48-50.

Таблица 48

Характеристики соединений **41 а-к** и **42 а-е**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °C	Выход %
		С	Н	Н		
41а	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O	<u>61.26</u> 61.10	<u>5.45</u> 5.59	<u>25.74</u> 25.91	172-174	87
41б	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	<u>62.47</u> 62.59	<u>6.22</u> 6.13	<u>24.40</u> 24.33	164-166	84
41в	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	<u>58.97</u> 59.40	<u>4.94</u> 4.98	<u>27.65</u> 27.71	219-221	77

41г	$C_{11}H_9F_3N_4O$	<u>48.53</u> 48.90	<u>3.38</u> 3.36	<u>20.67</u> 20.73	153-155	46
41д	$C_{12}H_{14}N_4OS$	<u>54.89</u> 54.94	<u>5.36</u> 5.38	<u>21.37</u> 21.36	175-177	56
41е	$C_{15}H_{12}N_4O$	<u>68.42</u> 68.17	<u>4.57</u> 4.58	<u>21.16</u> 21.20	228-230	71
41ж	$C_{17}H_{16}N_4O$	<u>69.98</u> 69.85	<u>5.55</u> 5.52	<u>19.11</u> 19.16	242-244	81
41з	$C_{16}H_{15}N_5O$	<u>65.13</u> 65.52	<u>5.18</u> 5.15	<u>23.92</u> 23.88	254-246	69
41и	$C_{14}H_{11}N_5O$	<u>63.90</u> 63.39	<u>4.15</u> 4.18	<u>26.47</u> 26.40	277-279	78
41к	$C_{11}H_{12}N_4OS$	<u>52.96</u> 53.21	<u>4.84</u> 4.87	<u>22.62</u> 22.56	169-171	52
42а	$C_{18}H_{17}N_3O$	<u>73.88</u> 74.21	<u>5.83</u> 5.88	<u>14.49</u> 14.42	235-237	69
42б	$C_{17}H_{15}N_3O_2$	<u>69.56</u> 69.61	<u>5.13</u> 5.15	<u>14.38</u> 14.33	261-263	72
42в	$C_{18}H_{17}N_3O_2$	<u>69.75</u> 70.34	<u>5.62</u> 5.58	<u>13.72</u> 13.67	278-280	64
42г	$C_{19}H_{18}ClN_3O$	<u>67.64</u> 67.16	<u>5.37</u> 5.34	<u>12.42</u> 12.37	262-264	82
42д	$C_{18}H_{17}N_3O_2$	<u>70.01</u> 70.34	<u>5.55</u> 5.58	<u>13.72</u> 13.67	272-274	60
42е	$C_{23}H_{18}FN_3O$	<u>74.12</u> 74.38	<u>4.92</u> 4.88	<u>11.27</u> 11.31	>300	83

Таблица 49

Данные спектров ЯМР 1H соединений **41 а-к** и **42 а-е**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
41а	1.21 (6H, с, 2 CH_3); 2.65 (2H, с, CH_2); 3.41 (2H, с, CH_2); 8.61 (1H, с, СН-триазол); 9.14 (1H, с, СН-пиримидин)
41б	1.21 (6H, с, 2 CH_3); 2.65 (2H, с, CH_2); 2.72 (3H, с, CH_3); 3.38 (2H, с, CH_2); 9.07 (1H, с, СН-пиримидин)
41в	2.34 (2H, м, CH_2); 2.71-2.75 (5H, м, CH_2+CH_3); 3.52 (2H, м, CH_2); 9.14 (1H, с, СН-пиримидин)
41г	1.19 (3H, д, CH_3 , $J = 12$); 2.01 (1H, м, $\underline{CH-CH_3}$); 2.76-3.35 (4H, м,

	2CH ₂); 9.19 (1H, с, СН-пиримидин)
41д	1.20 (6H, с, 2 CH ₃); 2.63 (2H, с, CH ₂); 2,91 (3H, с, MeS); 3.40 (2H, с, CH ₂); 9.11 (1H, с, СН-пиримидин)
41е	2.76-3.34 (5H, м, 2CH ₂ + <u>СН</u> -арил); 7.17-7.33 (5H, м, аром.); 8.72 (1H, с, СН-триазол); 9.12 (1H, с, СН-пиримидин)
41ж	1.22 (6H, с, 2 CH ₃); 2.66 (2H, с, CH ₂); 3.43 (2H, с, CH ₂); 7.41-7.50 (3H, м, аром.); 8.17-8.26 (2H, м, аром.); 9.15 (1H, с, СН-пиримидин)
41з	1.23 (6H, с, 2 CH ₃); 2.68 (2H, с, CH ₂); 3.43 (2H, с, CH ₂); 7.51 (1H, м, пиридин); 8.54 (1H, д, пиридин, <i>J</i> = 8.0); 8.67 (1H, д, пиридин, <i>J</i> = 7.2); 9.38 (1H, с, пиридин); 9.18 (1H, с, СН-пиримидин)
41и	2.36 (2H, м, CH ₂); 2.74 (2H, м, CH ₂); 3.53 (2H, м, CH ₂); 8.24 (2H, д, пиридин, <i>J</i> = 7.4); 8.86 (2H, м, пиридин, <i>J</i> = 7.4); 9.16 (1H, с, СН-пиримидин)
41к	1.45 (3H, т, SCH ₂ <u>CH</u> ₃ , <i>J</i> = 7.1); 1.64 (3H, т, <u>SCH</u> ₂ CH ₃ , <i>J</i> = 6.9); 2.34 (2H, м, CH ₂); 2.75 (2H, м, CH ₂); 3.52 (2H, м, CH ₂); 9.09 (1H, с, СН-пиримидин)
42а	1.28 (6H, с, 2CH ₃); 2.62 (2H, с, CH ₂); 3.71 (2H, с, CH ₂); 7.39-7.59 (3H, м, аром.); 8.45 с (1H, пиразол); 8.97 (1H, с, СН-пиримидин)
42б	2.36 (2H, м, CH ₂); 2.74 (2H, м, CH ₂); 3.43 с (3H, OCH ₃); 3.53 (2H, м, CH ₂); 7.19-7.53 (4H, м, аром.); 8.45 с (1H, пиразол); 8.96 (1H, с, СН-пиримидин)
42в	2.36 (2H, м, CH ₂); 2.48 с (3H, CH ₃); 2.74 (2H, м, CH ₂); 3.44 с (3H, OCH ₃); 3.53 (2H, м, CH ₂); 7.19-7.54 (4H, м, аром.); 8.95 (1H, с, СН-пиримидин)
42г	1.41 (3H, т, OCH ₂ <u>CH</u> ₃ , <i>J</i> = 8); 2.01 (1H, м, <u>СН</u> -CH ₃); 2.75-3.32 (7H, м, 2CH ₂ + <u>CH</u> ₂ CH ₃ + <u>СН</u> -арил); 7.38-7.65 (4H, м, аром.); 9.00 (1H, с, СН-пиримидин)
42д	2.36 (2H, м, CH ₂); 2.74 (2H, м, CH ₂); 3.41 с (3H, OCH ₃); 3.53 (2H, м, CH ₂); 4.62 с (2H, OCH ₂); 7.28-7.79 м (5H, аром.); 9.01 (1H, с, СН-

	пиримидин)
42e	2.76-3.34 (8H, м, 2CH ₂ + CH ₃ + <u>CH</u> -арил); 7.19-7.81 (9H, м, аром.); 8.99 (1H, с, CH-пиримидин)

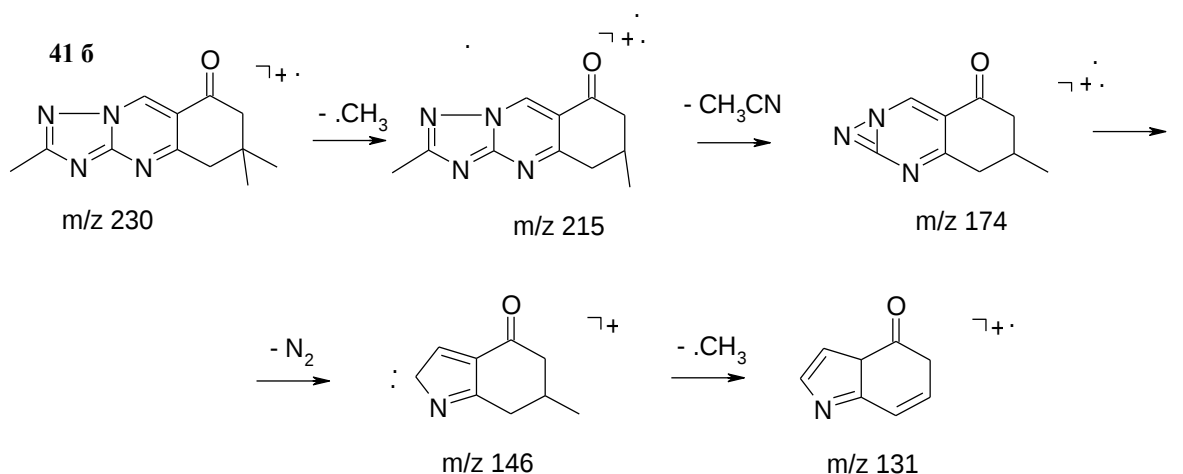
Таблица 50

Масс-спектр соединения **41 б**

Соединение	m/z (I _{отн} , %)
41 б	230 (54); 215 (9); 174 (100); 146 (8); 131 (2); 109 (4); 98 (8).

Вероятный путь фрагментации триазолохиназолинона **41 б**, представлен на схеме 37, из которой следует, что самым нестабильным к электронному удару является триазольный цикл. Пример этого масс-спектра приведен в приложении 40.

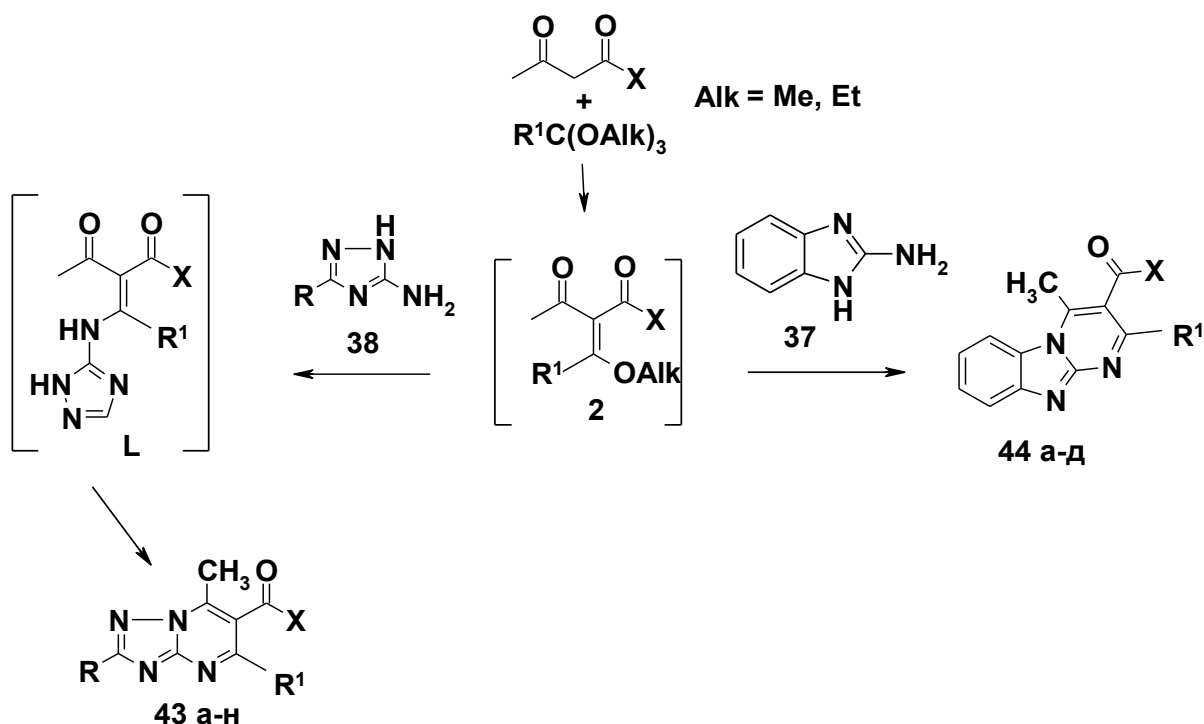
Схема 37



Установлено, что трехкомпонентная реакция для аминоазолов ортоформиата и линейных дикарбонильных соединений (ацетоуксусный эфир, ацетилацетон) не приводит к желаемым 7-метил-6-карбоалкокси(ацетил)азоло[1,5-а]пиримидинам. Как и в случае арил(алкил)гуанидинов, были выделены ранее известные продукты бинарной конденсации [120-127]. Однако при последовательном проведении процесса, как

в случае синтеза пиримидинов **3**, **13**, удалось синтезировать желаемые 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **43 а-в, и**, 6-карбоэтокси-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **43 г-з, к,л** [128], 3-ацетил-4-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы **44 а, г** и 3-карбоэтокси-4-метилпиримидо[1,2-*a*] бензимидазолы **44 б, в, д**.

Схема 38



43 а $R=H$, $X=Me$, $R^1=H$, **б** $R=Me$, $X=Me$, $R^1=H$ **в** $R=Ph$, $X=Me$, $R^1=H$, **г** $R=H$, $X=OMe$, $R^1=H$, **д** $R=H$, $X=OEt$, $R^1=H$, **е** $R=Me$, $X=OEt$, $R^1=H$, **ж** $R=EtS$, $X=OEt$, $R^1=H$ **з** $R=\beta\text{-Pyr}$, $X=OEt$, $R^1=H$, **и** $R=CF_3$, $X=OEt$, $R^1=H$, **к** $R=Ph$, $X=OEt$, $R^1=H$, **л** $R=H$, $X=Me$, $R^1=Me$, **м** $R=H$, $X=OMe$, $R^1=Me$, **н** $R=Me$, $X=OMe$, $R^1=Me$
44 а $X=Me$, $R^1=H$, **б**, $X=OMe$, $R^1=H$, **в** $X=OEt$, $R^1=H$, **г** $X=Me$, $R^1=Me$, **д** $X=OEt$, $R^1=Me$

Поскольку взаимодействие N-нуклеофилов с этоксиметиленовыми производными начинается с замещения легкоподвижной этоксигруппы, то на основании квантовомеханических расчетов, можно предположить, что первым вступит в реакцию более нуклеофильный экзо-атом азота 3-аминотриазола. Образующийся при этом промежуточный енамин **L** циклизуется в конечный

продукт **43** с отщеплением молекулы воды (схема 38). Подобная схема процесса предполагается и для 2-аминобензимидазола.

В ЯМР ^1H спектрах триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **43 а-к** и пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **44 а-г** присутствуют характерные сигналы протонов пиримидинового цикла при 9.1-9.2 м.д., а также сигналы протонов ацетильных и сложноэфирных групп. Характеристики и спектральные данные соединений **43 а-н** и **44 а-д** приведены в таблицах 51, 52. Примеры ЯМР ^1H спектров веществ **43 д**, **44 а** и **44 в** представлены в приложениях 41-43.

Таблица 51

Характеристики соединений **43 а-н** и **44 а-д**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
43а	$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$	<u>54.09</u> 54.54	<u>4.56</u> 4.58	<u>31.89</u> 31.80	154-156	68
43б	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$	<u>56.71</u> 56.83	<u>5.46</u> 5.30	<u>29.41</u> 29.46	126-128	63
43в	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$	<u>66.08</u> 66.66	<u>4.74</u> 4.79	<u>22.11</u> 22.21	148-150	79
43г	$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$	<u>50.41</u> 50.00	<u>4.18</u> 4.20	<u>29.17</u> 29.15	117-119	42
43д	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>52.62</u> 52.42	<u>4.94</u> 4.89	<u>27.13</u> 27.17	99-100	49
43е	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>54.87</u> 54.54	<u>5.46</u> 5.49	<u>25.37</u> 25.44	114-116	58
43ж	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	<u>49.77</u> 49.61	<u>5.29</u> 5.30	<u>20.95</u> 21.04	149-151	61
43з	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>59.19</u> 59.36	<u>4.59</u> 4.63	<u>24.76</u> 24.72	139-141	78
43и	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$	<u>43.95</u> 43.80	<u>3.27</u> 3.31	<u>20.38</u> 20.43	108-110	47
43к	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>63.96</u> 63.82	<u>4.94</u> 5.00	<u>19.78</u> 19.85	128-130	81
43л	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$	<u>56.41</u> 56.83	<u>5.34</u> 5.30	<u>29.51</u> 29.46	117-199	44

43м	$C_9H_{10}N_4O_2$	$\frac{52.66}{52.42}$	$\frac{4.95}{4.89}$	$\frac{27.23}{27.17}$	107-109	43
43н	$C_{10}H_{12}N_4O_2$	$\frac{54.41}{54.54}$	$\frac{5.42}{5.49}$	$\frac{25.50}{25.44}$	102-104	40
44а	$C_{13}H_{11}N_3O$	$\frac{69.49}{69.32}$	$\frac{4.96}{4.92}$	$\frac{18.70}{18.65}$	206-208	86
44б	$C_{13}H_{11}N_3O_2$	$\frac{64.56}{64.72}$	$\frac{4.64}{4.60}$	$\frac{17.39}{17.42}$	223-225	77
44в	$C_{14}H_{13}N_3O_2$	$\frac{65.71}{65.87}$	$\frac{5.07}{5.13}$	$\frac{16.54}{16.46}$	210-212	66
44г	$C_{14}H_{13}N_3O$	$\frac{69.89}{70.28}$	$\frac{5.53}{5.48}$	$\frac{17.51}{17.56}$	211-213	74
44д	$C_{15}H_{15}N_3O_2$	$\frac{66.83}{66.90}$	$\frac{5.57}{5.61}$	$\frac{15.55}{15.60}$	216-218	55

Таблица 52

Данные спектров ЯМР 1H соединений **43 а-н** и **44 а-д**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
43а	2.70 (3H, с, Me); 3.08 (3H, с, Me); 7.86 (1H, с, СН-триазол); 9.55 (1H, с, СН- пиримидин)
43б	2.59 (3H, с, Me); 2.73 (3H, с, Me); 3.08 (3H, с, Me); 9.20 (1H, с, пиримидин)
43в	2.72 (3H, с, Me); 3.09 (3H, с, Me); 7.49-7.58 (3H, м, аром.); 8.17-8.26 (2H, м, аром.); 9.60 (1H, с, СН- пиримидин)
43г	3.11 (3H, с, Me); 3.88 (3H, с, MeO); 8.80 (1H, с, СН-триазол); 9.19 (1H, с, СН-пиримидин)
43д	1.40 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 3.12 (3H, с, Me); 4.42 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 8.81 (1H, с, СН-триазол); 9.20 (1H, с, СН-пиримидин)
43е	1.34 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.62 (3H, с, Me); 3.05 (3H, с, Me); 4.26 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 9.54 (1H, с, СН-пиримидин)
43ж	1.45 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 1.64 (3H, т, SCH_2CH_3 , $J = 6.9$); 3.22 (3H, с, Me); 3.11 (2H, к, SCH_2CH_3 , $J = 6.9$); 4.34 (2H, к, OCH_2CH_3 , J

	= 7.1); 9.72 (1H, с, СН-пиримидин)
43з	1.37 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 3.05 (3H, с, Me); 4.27 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 7.61-7.66 (1H, м, СН-пиридин); 8.52 (1H, д, СН-пиридин, $J = 8$); 8.69 (1H, д, СН-пиридин, $J = 8$); 9.38 (1H, с, СН-пиридин); 9.58 (1H, с, СН-пиримидин)
43и	1.45 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 3.20 (3H, с, Me); 4.32 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 9.66 (1H, с, СН-пиримидин)
43к	1.45 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 3.10 (3H, с, Me); 4.33 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 7.47-7.58 (3H, м, аром.); 8.15-8.24 (2H, м, аром.); 9.62 (1H, с, СН- пиримидин)
43л	2.70 (3H, с, Me); 2.79 (3H, с, Me); 3.12 (3H, с, Me); 7.86 (1H, с, СН-триазол)
43м	2.69 (3H, с, Me); 3.11 (3H, с, Me); 3.88 (3H, с, MeO); 8.80 (1H, с, СН-триазол)
43н	2.53 (3H, с, Me); 2.69 (3H, с, Me); 3.10 (3H, с, Me); 3.88 (3H, с, MeO); 8.80 (1H, с, СН-триазол)
44а	2.74 (3H, с, Me); 3.30 (3H, с, Me); 7.44 (1H, т, аром. $J = 8.4$); 7.62 (1H, т, аром. $J = 8.4$); 7.90 (1H, д, аром. $J = 8.4$); 8.32 (1H, д, аром. $J = 8.4$); 9.18 (1H, с, СН-пиримидин)
44б	3.30 (3H, с, Me); 3.91 (3H, с, MeO); 7.44 (1H, т, аром. $J = 8$); 7.62 (1H, т, аром. $J = 8$); 7.90 (1H, д, аром. $J = 8.4$); 8.32 (1H, д, аром. $J = 8$); 9.18 (1H, с, СН-пиримидин)
44в	1.41 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 3.42 (3H, с, Me); 4.42 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 7.48 (1H, т, аром. $J = 8$); 7.66 (1H, т, аром. $J = 8$); 7.94 (1H, д, аром. $J = 8$); 8.39 (1H, д, аром. $J = 8$); 9.10 (1H, с, СН-пиримидин)
44г	2.60 (3H, с, Me); 2.74 (3H, с, Me); 3.32 (3H, с, Me); 7.43 (1H, т, аром. $J = 8.4$); 7.62 (1H, т, аром. $J = 8.4$); 7.89 (1H, д, аром. $J = 8.4$); 8.30 (1H, д, аром. $J = 8.4$)

44д	1.41 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.59 (3H, с, Me); 3.31 (3H, с, Me); 4.43 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 7.46 (1H, т, аром. $J = 8$); 7.64 (1H, т, аром. $J = 8$); 7.92 (1H, д, аром. $J = 8$); 8.36 (1H, д, аром. $J = 8$)
------------	--

Структура соединения **43 ж** подтверждена также методом РСА. Строение 2-этилтио-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилата **43 ж** изображено на рисунке 1, атомные координаты, эквивалентные изотропные тепловые параметры, длины связей и валентные углы приведены в таблицах 53,54.

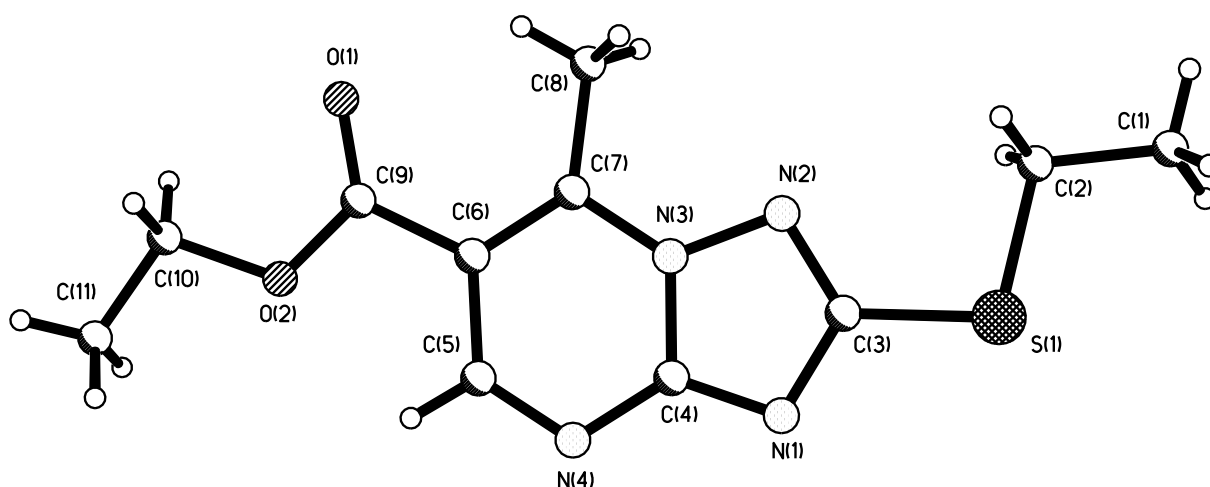


Рис.1. Структура 6-карбоэтокси-2-этилтио-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин **43 ж** по данным рентгеноструктурного анализа.

Таблица 53

Атомные координаты (10^4) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ($\cdot 10^3$) для соединения **43 ж**.

Атомы	x	y	z	U(eq)
S(1)	9662(1)	2420(1)	7142(1)	57(1)
O(1)	6110(3)	5869(2)	11902(2)	74(1)
O(2)	4898(2)	4246(2)	12212(2)	55(1)
N(1)	7895(2)	1887(2)	8604(2)	53(1)
N(2)	8578(2)	3856(2)	8643(2)	46(1)
N(3)	7683(2)	3661(2)	9413(2)	41(1)

N(4)	6428(2)	2041(2)	10070(2)	57(1)
C(1)	11143(4)	3775(3)	5856(3)	70(1)
C(2)	10219(4)	3899(3)	6762(3)	63(1)
C(3)	8646(2)	2762(2)	8197(2)	46(1)
C(4)	7297(2)	2464(2)	9383(2)	46(1)
C(5)	5992(3)	2833(2)	10762(2)	52(1)
C(6)	6360(2)	4061(2)	10838(2)	43(1)
C(7)	7255(2)	4493(2)	10138(2)	41(1)
C(8)	7805(3)	5733(2)	10057(3)	57(1)
C(9)	5802(2)	4841(2)	11702(2)	47(1)
C(10)	4355(3)	4867(3)	13143(2)	54(1)
C(11)	3341(4)	4043(3)	13560(3)	69(1)

Таблица 54

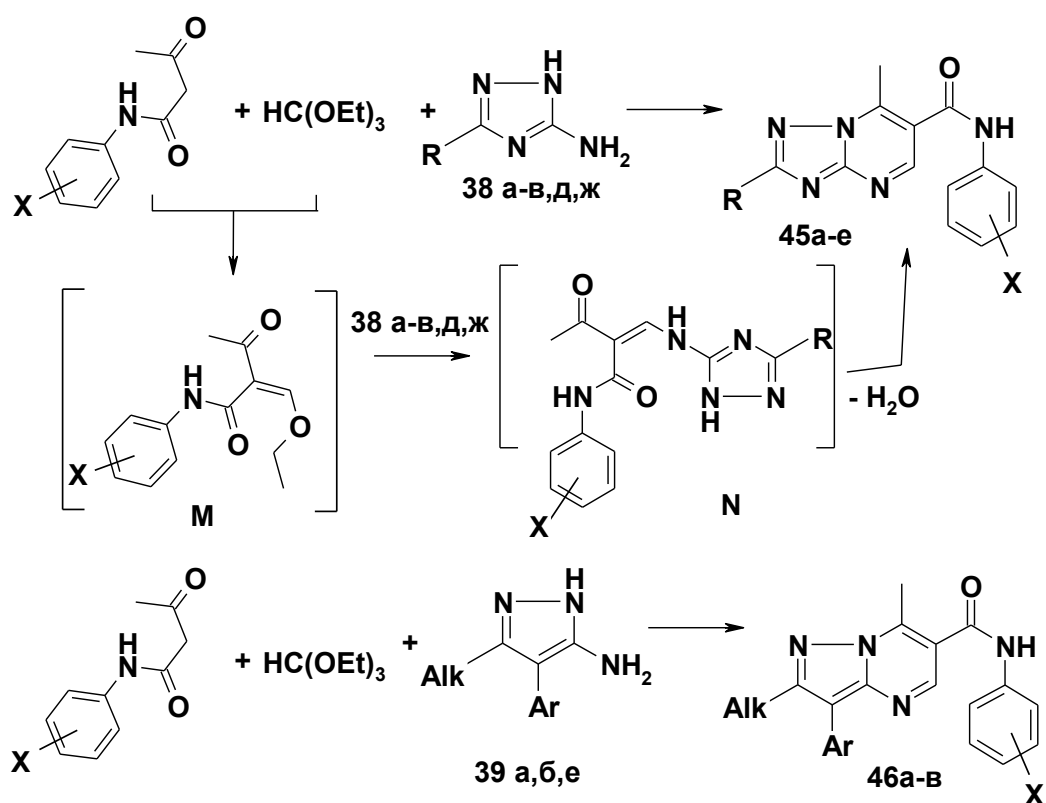
Длины связей и валентные углы в кристалле соединения **43 ж.**

Длина связи, Å		Валентный угол, град.	
S(1)-C(3)	1.743(2)	C(3)-S(1)-C(2)	101.63(12)
S(1)-C(2)	1.814(3)	C(9)-O(2)-C(10)	116.5(2)
O(1)-C(9)	1.200(3)	C(4)-N(1)-C(3)	102.4(2)
O(2)-C(9)	1.324(3)	C(3)-N(2)-N(3)	100.71(18)
O(2)-C(10)	1.457(3)	N(2)-N(3)-C(7)	126.10(19)
N(1)-C(4)	1.322(3)	N(2)-N(3)-C(4)	109.80(18)
N(1)-C(3)	1.355(3)	C(7)-N(3)-C(4)	124.1(2)
N(2)-C(3)	1.331(3)	C(5)-N(4)-C(4)	115.4(2)
N(2)-N(3)	1.370(3)	C(1)-C(2)-S(1)	109.1(2)
N(3)-C(7)	1.364(3)	N(2)-C(3)-N(1)	117.4(2)
N(3)-C(4)	1.387(3)	N(2)-C(3)-S(1)	122.97(18)
N(4)-C(5)	1.312(3)	N(1)-C(3)-S(1)	119.59(18)
N(4)-C(4)	1.345(3)	N(1)-C(4)-N(4)	129.1(2)
C(1)-C(2)	1.504(4)	N(1)-C(4)-N(3)	109.6(2)
C(5)-C(6)	1.416(3)	N(4)-C(4)-N(3)	121.3(2)
C(6)-C(7)	1.378(3)	N(4)-C(5)-C(6)	125.8(2)
C(6)-C(9)	1.496(3)	C(7)-C(6)-C(5)	118.8(2)
C(7)-C(8)	1.494(3)	C(7)-C(6)-C(9)	122.0(2)
C(10)-C(11)	1.495(4)	C(5)-C(6)-C(9)	119.1(2)
		N(3)-C(7)-C(6)	114.6(2)

	N(3)-C(7)-C(8)	116.1(2)
	C(6)-C(7)-C(8)	129.3(2)
	O(1)-C(9)-O(2)	124.1(2)
	O(1)-C(9)-C(6)	125.2(2)
	O(2)-C(9)-C(6)	110.7(2)
	O(2)-C(10)-C(11)	106.9(2)

В трехкомпонентную реакцию с аминотриазолами (аминопиразолами) и ортоэфиром вводились также ацетоацетанилиды. В отличие от β -дикетонов и β -кетозэфиров, ацетоацетанилиды, вследствие неактивности амидного карбонила, не образуют с аминоазолами продуктов бинарной циклизации. Как оказалось, оптимальными условиями для трехкомпонентной конденсации является кипячение эквимольной смеси реагентов в уксусной кислоте [129].

Схема 39



45 a R = H, X = H; **б** R = H, X = 4-F; **в** R = Me, X = H; **г** R = Ph, X = 4-Cl; **д** R = γ -Pyr, X = 4-MeO; **е** R = CF₃, X = 4-Me

46 a Alk=Me, Ar=Ph, X=H, **б** Alk=Me, Ar=4-FC₆H₄, X=4-Me, **в** Alk=H, Ar=2-MeOC₆H₄, X=H

На основании данных ЯМР ^1H спектроскопии в результате данного каскадного процесса образуются 7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинкарбоксанилиды **45 а-е** и 7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидинкарбоксанилиды **46 а-в** (пик протона NH-группы соответствует амидному типу (δ от 10.07 до 10.48 м.д.). Реакция идет, по-видимому, через образование этоксиметиленового производного **М**, взаимодействие которого с аминотриазолом приводит к образованию интермедиата **Н**, который после внутримолекулярной циклизации превращается в конечный продукт **45** (схема 39). Пример ЯМР ^1H спектра соединения **45 д** приведен в приложении 44. Характеристики и данные спектров ЯМР ^1H соединений **45 а-е** и **46 а-в** приведены в таблицах 55, 56.

Таблица 55

Характеристики соединений **45 а-е** и **46 а-в**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
45а	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$	<u>61.53</u> 61.65	<u>4.40</u> 4.38	<u>27.64</u> 27.65	274	33
45б	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_5\text{O}$	<u>57.58</u> 57.56	<u>3.76</u> 3.72	<u>25.85</u> 25.82	268	28
45в	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$	<u>62.88</u> 62.91	<u>4.95</u> 4.90	<u>26.28</u> 26.20	284	31
45г	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}$	<u>62.79</u> 62.73	<u>3.84</u> 3.88	<u>19.30</u> 12.24	298-300	39
45д	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$	<u>63.34</u> 63.33	<u>4.51</u> 4.48	<u>23.35</u> 23.32	296-298	37
45е	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}$	<u>53.79</u> 53.73	<u>3.60</u> 3.61	<u>20.93</u> 20.89	265-267	34
46а	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	<u>77.00</u> 73.67	<u>5.27</u> 5.30	<u>16.42</u> 16.36	204-206	61
46б	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$	<u>70.91</u> 70.57	<u>5.15</u> 5.11	<u>14.85</u> 14.96	211-213	58
46в	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>70.80</u> 70.38	<u>5.09</u> 5.06	<u>15.55</u> 15.63	228-230	65

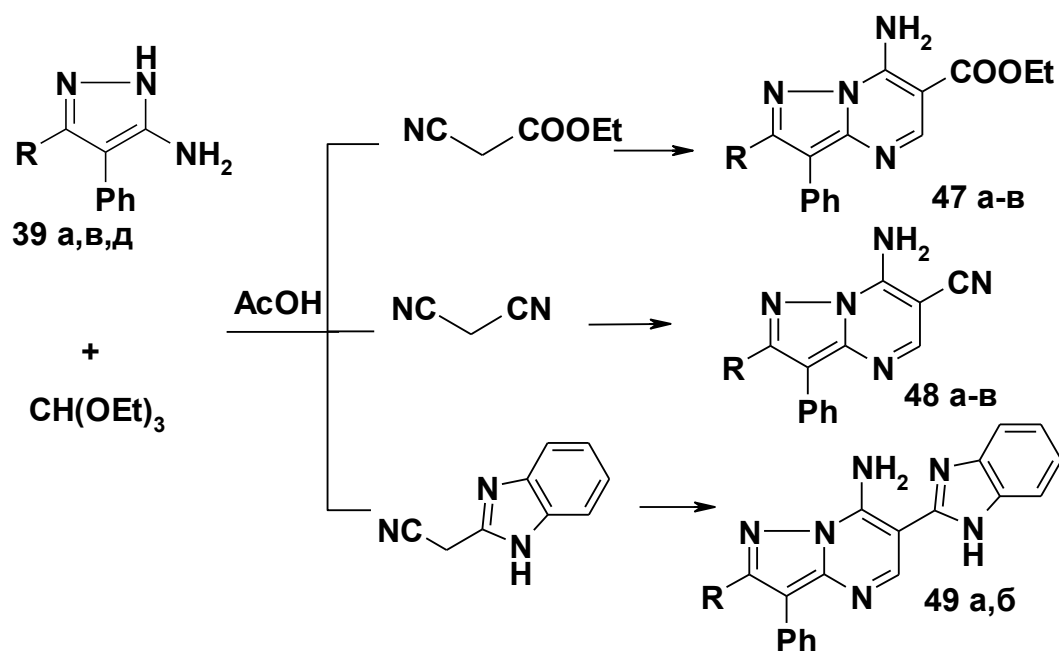
Данные спектров ЯМР ^1H соединений **45 а-е** и **46 а-в**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц - d_6
45а	2.95 (3H, с, CH_3); 7.32 (2H, м, аром.); 7.58 (3H, м, аром.); 8.89 (1H, с, СН-триазол); 9.04 (1H, с, СН-пиримидин); 10.44 (1H, с, NH)
45б	2.80 (3H, с, CH_3); 7.01 (2H, д, аром., $J = 7.8$); 7.55 (2H, д, аром., $J = 7.8$); 8.85 (1H, с, СН-триазол); 9.00 (1H, с, СН-пиримидин); 10.43 (1H, с, NH)
45в	2,05 (3H, с, CH_3 -триазол); 2.78 (3H, с, CH_3); 7.00 (2H, м, аром.); 7.45 (3H, м, аром.); 9.31 (1H, с, СН-пиримидин); 10.49 (1H, с, NH)
45г	2.80 (3H, с, CH_3); 7.01-7.38 (9H, м, аром.); 9.31 (1H, с, СН-пиримидин); 10.36 (1H, с, NH)
45д	2.76 (3H, с, CH_3); 3.88 (3H, с, 4- CH_3O); 6.95 (2H, д, аром., $J = 7.8$); 7.65 (2H, д, аром., $J = 7.8$); 8.12 (2H, д, γ -пиридин, $J = 8$); 8.79 (2H, д, γ -пиридин, $J = 8$); 9.69 (1H, с, СН-пиримидин); 10.48 (1H, с, NH)
45е	2,01 (3H, с, 4- Me); 2.98 (3H, с, CH_3); 7.03 (2H, д, аром., $J = 7.8$); 7.51 (2H, д, аром., $J = 7.8$); 8.97 (1H, с, СН-пиримид.); 10.49 (1H, с, NH)
46а	2.50 (3H, с, CH_3); 2.65 (3H, с, CH_3); 7.04-7.63 (10H, м, аром.); 8.12 (1H, с, СН-пиримидин); 10.07 (1H, с, NH)
46б	2.29 (3H, с, CH_3); 2.53 (3H, с, CH_3); 2.66 (3H, с, CH_3); 6.95-7.42 (6H, м, аром.); 7.69 (2H, д, аром., $J = 7.8$); 8.13 (1H, с, СН-пиримидин); 10.09 (1H, с, NH)
46в	2.62 (3H, с, CH_3); 3.91 (3H, с, 4- CH_3O); 6.95-7.42 (7H, м, аром.); 7.65 (2H, д, аром., $J = 7.8$); 7.92 (1H, с, СН-пиразол); 8.15 (1H, с, СН-пиримидин); 10.08 (1H, с, NH)

На примере 3-аминопиразолов нами впервые исследована трёхкомпонентная гетероциклизация с триэтилортоформиатом и метиленактивными нитрилами. В качестве последних использовались этиловый

эфир цианоуксусной кислоты, малондинитрил и бензимидазолилацетонитрил. Найдено, что при кипячении в ортоформате уже в течение 15-30 мин образуются кристаллические продукты: этиловые эфиры 7-амино-2-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **47 а-в**, 7-амино-2-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы **48 а-в**, 6-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-иламины **49 а,б** (схема 40).

Схема 40

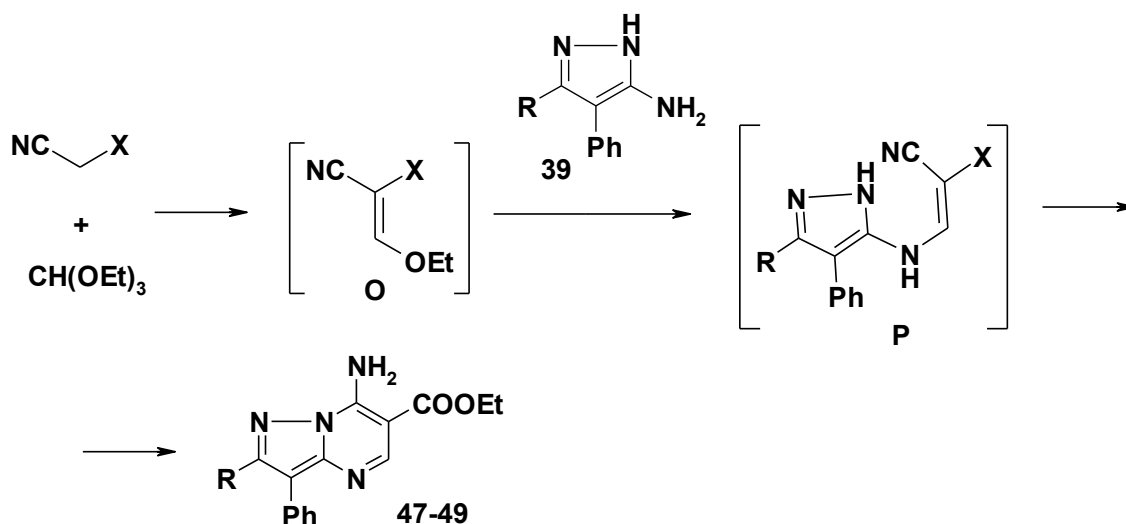


47, 48 а *R*=H, **б** *R*=Me, **в** *R*=MeOCH₂

49 а *R*=Me, **б** *R*=MeOCH₂

Предполагается, что данное каскадное взаимодействие начинается с образования этоксиметиленового производного метиленактивного нитрила **О**, которое реагируя с экзоциклической аминогруппой 3-аминопиразола (схема 41) превращается в енамин **Р**. Внутримолекулярная циклизация интермедиата **Р**, происходящая по эндоциклической аминогруппе и нитрильному фрагменту, приводит к конечным 7-аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидинам **47-49**.

Схема 41



В ЯМР ^1H спектрах соединений **47 а-в**, **48 а-в** и **49 а,б** наблюдаются характерные сигналы C(5) пириимидиновых протонов в области 8.3-8.9 м.д., и уширенные синглеты двух протонов аминогруппы при $\delta=8.37\text{-}8.94$ м.д. Характеристики и спектральные данные этих веществ приведены в таблицах 57, 58.

Таблица 57

Характеристики соединений **47 а-в**, **48 а-в** и **49 а,б**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
47а	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>64.22</u> 63.82	<u>4.96</u> 5.00	<u>19.78</u> 19.85	185-187	71
47б	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>64.53</u> 64.85	<u>5.49</u> 5.44	<u>18.82</u> 18.91	192-194	67
47в	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>62.89</u> 62.57	<u>5.59</u> 5.56	<u>17.23</u> 17.17	198-200	62
48а	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5$	<u>67.58</u> 67.46	<u>4.42</u> 4.45	<u>28.14</u> 28.09	242-244	80
48б	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$	<u>63.87</u> 64.51	<u>4.66</u> 4.69	<u>25.13</u> 25.07	252-254	72
49а	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6$	<u>70.69</u> 70.57	<u>4.78</u> 4.74	<u>24.76</u> 24.69	>300	63
49б	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$	<u>67.75</u> 68.09	<u>4.86</u> 4.90	<u>22.78</u> 22.69	>300	59

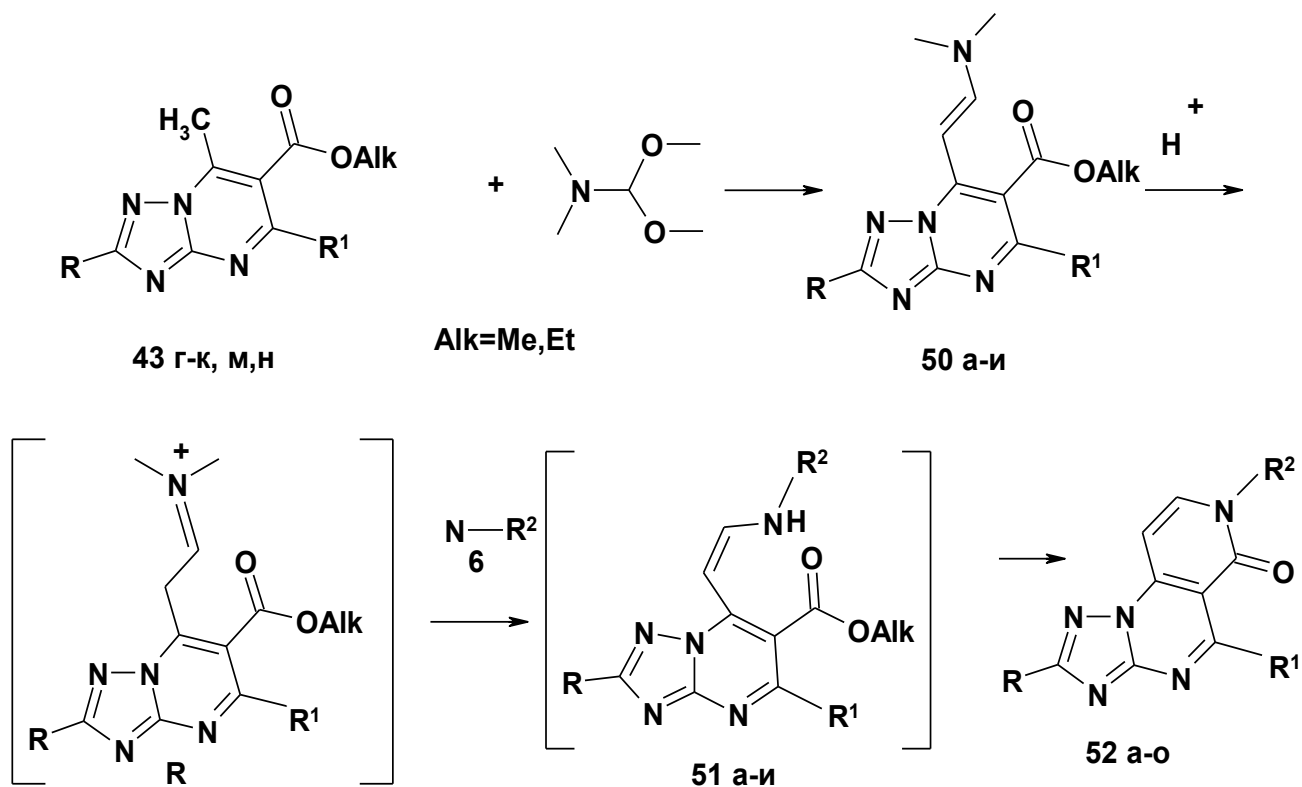
Данные спектров ЯМР ^1H соединений **47 а-в**, **48 а-в** и **49 а,б**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
47а	1.43 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J=7.1$); 8.09 (1H, с, СН-пиразол) 4.40 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J=7.1$); 7.25 (1H, т, аром., $J=7.6$); 7.42 (2H, т, аром., $J=7.6$); 7.67 (2H, д, аром., $J=7.6$); 8.49 (2H, уш.с, NH); 8.60 (1H, с, СН-пиримидин)
47б	1.42 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J=7.1$); 2.60 (3H, с, CH_3); 4.38 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J=7.1$); 7.26 (1H, т, аром., $J=7.6$); 7.41 (2H, т, аром., $J=7.6$); 7.68 (2H, д, аром., $J=7.6$); 8.48 (2H, уш.с, NH); 8.60 (1H, с, СН-пиримидин)
47в	1.41 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J=7.1$); 3.40 (3H, с, OCH_3); 4.38 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J=7.1$); 4.59 (2H, с, OCH_2); 7.25 (1H, т, аром., $J=7.6$); 7.40 (2H, т, аром., $J=7.6$); 7.69 (2H, д, аром., $J=7.6$); 8.49 (2H, уш.с, NH); 8.59 (1H, с, СН-пиримидин)
48а	2.56 (3H, с, CH_3); 7.30 (1H, т, аром., $J=7.6$); 7.46 (2H, т, аром., $J=7.6$); 7.71 (2H, д, аром., $J=7.6$); 8.31 (1H, с, СН-пиримидин); 8.94 (2H, с, NH_2)
48б	3.42 (3H, с, OCH_3); 4.60 (2H, с, OCH_2); 7.28 (1H, т, аром., $J=7.6$); 7.45 (2H, т, аром., $J=7.6$); 7.69 (2H, д, аром., $J=7.6$); 8.30 (1H, с, СН-пиримидин); 8.92 (2H, с, NH_2)
49а	2.62 (3H, с, CH_3); 7.21-7.78 (9H, м, аром.); 8.37 (2H, уш.с, NH_2); 8.55 (1H, с, NH); 8.91 (1H, с, СН-пиримидин)
49б	3.43 (3H, с, OCH_3); 4.61 (2H, с, OCH_2); 7.19-7.76 (9H, м, аром.); 8.38 (2H, уш.с, NH_2); 8.55 (1H, с, NH); 8.90 (1H, с, СН-пиримидин)

3.1.1 Аннелирование пиридинового цикла к 6-карбоэтокси-2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинам и 3-карбоэтокси-4-метилпиримидо[1,2-*a*] бензимидазолам

При исследовании свойств триазолопиримидинов **43** г-к, м, н нами найдено, что С-Н активность метильной группы в седьмом положении этого бицикла настолько высока, что реакция с диметилацеталем диметилформамида протекает весьма бурно и сопровождается значительным тепловым эффектом. Наилучшими условиями проведения процесса оказалось добавление диметилацетала диметилформамида к раствору 6-карбоалкокси-2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина **43** в диметилформамиде, образующийся при этом 6-карбоалкокси-7-(2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **50** немедленно выпадают в осадок [23,130].

Схема 42



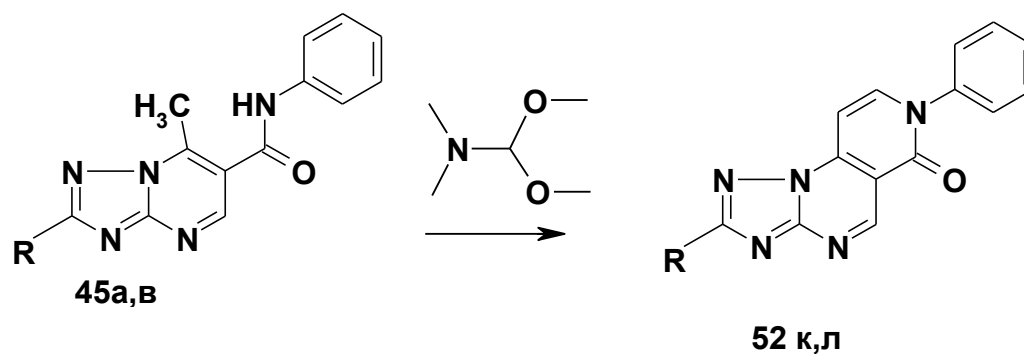
50 а $R=R^1=H$, $Alk=Me$, **52 а** $R=R^1=R^2=H$, **50 б** $R=R^1=Me$, $Alk=Me$, **52 б** $R=R^1=R^2=Me$, **50 в** $R=CF_3$, $R^1=H$, $Alk=Et$, **52 в** $R=CF_3$, $R^1=H$, $R^2=Me$, **50 г** $R=R^1=H$, $Alk=Et$, **52 г** $R=R^1=H$, $R^2=PhCH_2$, **д** $R=R^1=H$, $R^2=4-ClC_6H_4NH$, **е** $R=R^1=H$, $R^2=1,2,4$ -триазол-3-иламин, **50 д** $R=\beta$ -Пур, $R^1=H$, $Alk=Et$, **52 ж** $R=\beta$ -Пур, $R^1=H$, $R^2=\alpha$ -Pyr, **50 е** $R=EtS$, $R^1=H$, $Alk=Et$, **52 з** $R=EtS$, $R^1=H$, $R^2=\pi$ - C_5H_9 , **50 ж**

R=Ph, R¹=H, Alk=Et, **52 и** R=Ph, R¹=H, R²=PhCH₂CH₂, **50 з** R=Me, R¹=H, Alk=Et, **50 и** R=H, R¹=Me, Alk=Me, **51 а** R=R¹=H, R²=Ph, Alk=Et, **52 к** R=R¹=H, R²=Ph, **51 б** R=Me, R¹=H, R²=Ph, Alk=Et, **52 л** R=Me, R¹=H, R²=Ph, **52 м** R=R¹=H, R²=OH, **52 н** R=Ph, R¹=H, R²=2-MeO-PhCH₂, **52 о** R=Ph, R¹=H, R²=β-Pyr-CH₂

Анализ ЯМР ¹H спектров 6-карбоалкокси-7-(-2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидинов **50 а-и** показал, что они существуют в виде трансизомеров (константы спин-спинового взаимодействия виниловых протонов равны 12 Гц). Наличие дополнительной 5-метильной группы, обладающей меньшей СН-кислотностью, в триазолопиримидинах **43 м, н** не влияет на селективность образования енаминов **50 б, и**.

Установлено, что циклизация енаминов **50 а-и** с аминами легче всего проходит при кипячении смеси реагентов в уксусной кислоте. В результате использования этого каскадного процесса разработан подход и синтезирован ряд производных новой трициклической гетероциклической системы - 2-R-5-R¹-7-R²-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-оны **52 а-о** [131,132]. Как и в предыдущих случаях, можно предположить, что енамин **50** протонируется по β-положению винильной группы с образованием иммониевой соли **Р** (схема 42), которая реагирует с аминами, отщепляя диметиламин, и превращается в промежуточный енамин **51**. В случае менее реакционноспособных ароматических аминов промежуточные 2-R-6-карбоалкокси-7-(-2-фениламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидины **51 а, б** были выделены и охарактеризованы. В ЯМР ¹H спектрах последних присутствуют сигналы виниловых протонов в виде дублета при δ=5,3 м.д. (J=25 Гц) и мультиплета при δ=8,0 м.д. (J=25 Гц).

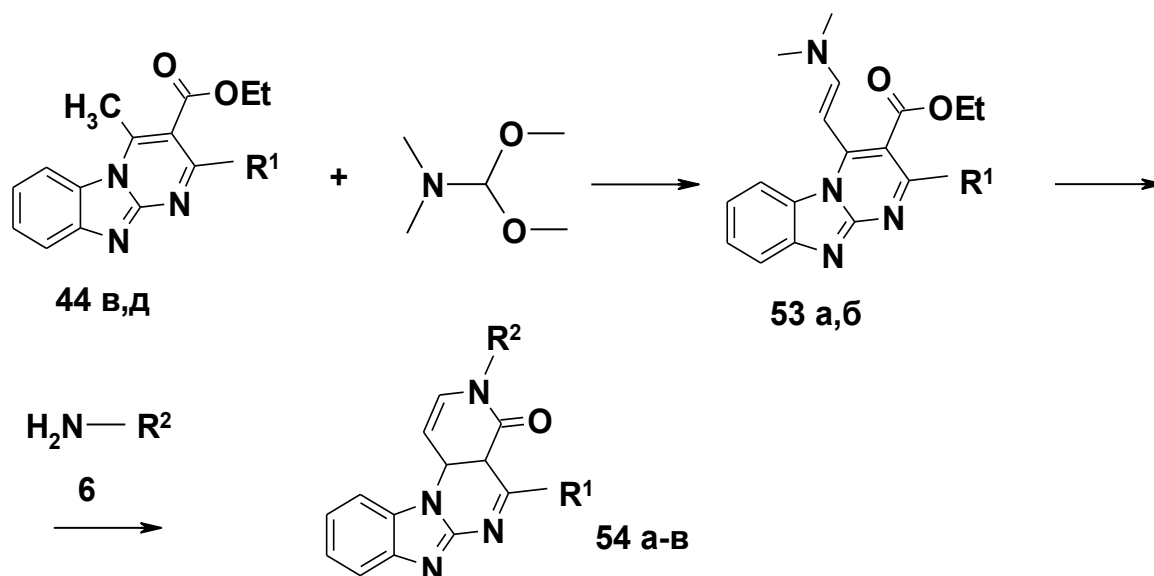
Пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-оны **52 к, л** были получены встречным синтезом. Найдено, что непродолжительное нагревание 7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинкарбоксанилидов **45 а, в** с диметилацеталем диметилформамида (схема 43) приводит к искомым пиримидинам **52 к, л**.



45 а, 52 к R=H, **45 в, 52 л** R=Me

Нами предположено и экспериментально установлено, что 2-R-3-карбоэтокси-4-метилпиримидо[1,2-а]бензимидазолы **44 в,д** ведут себя в этой реакции совершенно аналогично.

Схема 44



53а 54 а R¹=H, R²=MeOCH₂ CH₂, **53 б 54 б** R¹=Me, R²=Me, **54 в** R¹=H, R²=Ph

Взаимодействием последних с диметилацеталем диметилформамида получены 2-R-3-Карбоэтокс-4-(2-диметиламино-1-винил) пиримидо[1,2-а]бензимидазолы **53 а, б** Аннелирование пиридинового цикла в ходе данного варианта каскадной реакции приводит к неизвестным ранее 2-R¹-3-R²-пиридо[3',4':5,6]пиримидо[1,2-а]бензимидазол-4(3H)-онам **54 а-в** (схема 44).

При получении 6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-она **52 а**, 2,5,7-триметил-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-она **52 б**, 2-трифторметил-7-метил-6,7-дигидропиридо[3,4-

е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-она **52** в, 7-гидрокси-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-она **52** м и 3,5-диметилпиридо[3',4':5,6]пиримидо[1,2-а]бензимидазол-4(3Н)-она **54** б метиламин и гидроксилламин и аммиак вводились в реакцию в виде гидрохлоридов, без применения акцепторов хлороводорода.

ЯМР ^{13}C спектр енамина **53** а содержит сигнал углерода карбоксильной группы при 166.34 м.д. В спектрах ЯМР ^1H веществ **52** а-о и **54** а-в в отличие от исходных енаминов отсутствуют сигналы протонов этокси- и диметиламиногрупп, а присутствуют сигналы двух пиридиновых протонов в виде двух дублетов (δ 7,05-7,40 и δ 8,00-8,35 м.д.). Характеристики и спектральные данные синтезированных соединений приведены в таблицах 59-62.

Таблица 59

Характеристики соединений **50** а-и, **51** а,б и **52** а-о, **53** а,б, **54** а-в

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
50а	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>52.92</u> 53.44	<u>5.28</u> 5.30	<u>28.41</u> 28.32	219-221	91
50б	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>56.27</u> 56.72	<u>6.26</u> 6.22	<u>25.36</u> 25.44	241-243	87
50в	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$	<u>47.51</u> 47.42	<u>4.30</u> 4.29	<u>21.20</u> 21.27	217-219	90
50г	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>55.37</u> 55.16	<u>5.81</u> 5.79	<u>26.71</u> 26.80	238-239	95
50д	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$	<u>60.87</u> 60.34	<u>5.32</u> 5.36	<u>24.93</u> 24.84	218-220	94
50е	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$	<u>51.95</u> 52.32	<u>6.00</u> 5.96	<u>21.88</u> 21.79	157-159	96
50ж	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$	<u>64.11</u> 64.08	<u>5.65</u> 5.68	<u>20.73</u> 20.76	207-209	95
50з	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>56.80</u> 56.72	<u>6.17</u> 6.22	<u>25.50</u> 25.44	204-206	85
50и	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>56.41</u> 56.72	<u>6.26</u> 6.22	<u>25.49</u> 25.44	201-203	88

51a	$C_{16}H_{15}N_5O_2$	<u>61.53</u> 62.13	<u>4.85</u> 4.89	<u>22.72</u> 22.64	283-285	63
51б	$C_{17}H_{17}N_5O_2$	<u>63.50</u> 63.15	<u>5.26</u> 5.30	<u>21.61</u> 21.66	289-291	60
52a	$C_8H_5N_5O_2$	<u>51.40</u> 51.34	<u>2.66</u> 2.69	<u>37.43</u> 37.42	251-253	75
52б	$C_{11}H_{11}N_5O$	<u>57.72</u> 57.63	<u>4.88</u> 4.84	<u>30.55</u> 30.55	244-246	66
52в	$C_{10}H_6F_3N_5O$	<u>44.91</u> 44.62	<u>2.26</u> 2.25	<u>26.14</u> 26.02	219-221	64
52г	$C_{15}H_{11}N_5O$	<u>65.32</u> 64.97	<u>3.96</u> 4.00	<u>25.35</u> 25.26	239-241	82
52д	$C_{14}H_9ClN_6O$	<u>54.11</u> 53.77	<u>2.89</u> 2.90	<u>26.77</u> 26.87	268-270	48
52е	$C_{10}H_8N_8O$	<u>47.31</u> 46.88	<u>3.12</u> 3.15	<u>43.59</u> 43.73	>300	51
52ж	$C_{18}H_{13}N_7O$	<u>62.30</u> 62.97	<u>3.86</u> 3.82	<u>28.61</u> 28.56	262-264	80
52з	$C_{15}H_{19}N_5OS$	<u>56.92</u> 56.76	<u>6.06</u> 6.03	<u>22.18</u> 22.06	175-177	66
52и	$C_{22}H_{19}N_5O$	<u>71.95</u> 71.53	<u>5.23</u> 5.18	<u>18.91</u> 18.96	201-203	67
52к	$C_{14}H_{11}N_5O$	<u>63.58</u> 63.39	<u>4.15</u> 4.18	<u>26.40</u> 26.40	204-206	89
52л	$C_{15}H_{13}N_5O$	<u>63.58</u> 63.39	<u>4.73</u> 4.69	<u>26.40</u> 25.07	210-212	84
52м	$C_8H_5N_5O_2$	<u>47.12</u> 47.30	<u>2.46</u> 2.48	<u>34.41</u> 34.47	236-237	80
52н	$C_{22}H_{17}N_5O_2$	<u>68.44</u> 68.92	<u>4.45</u> 4.47	<u>18.20</u> 18.27	289-291	82
52о	$C_{20}H_{14}N_6O$	<u>68.18</u> 67.79	<u>4.06</u> 3.98	<u>23.49</u> 23.72	274-276	79
53a	$C_{17}H_{18}N_4O_2$	<u>65.53</u> 65.79	<u>5.88</u> 5.85	<u>18.16</u> 18.05	158-160	74
53б	$C_{18}H_{20}N_4O_2$	<u>65.59</u> 66.65	<u>6.17</u> 6.21	<u>17.35</u> 17.27	154-156	72
54a	$C_{16}H_{14}N_4O_2$	<u>65.02</u> 65.30	<u>4.83</u> 4.79	<u>19.12</u> 19.04	203-204	63
54б	$C_{15}H_{12}N_4O$	<u>68.04</u> 68.17	<u>4.60</u> 4.58	<u>21.27</u> 21.04	221-223	65
54в	$C_{19}H_{12}N_4O$	<u>72.72</u> 73.07	<u>3.90</u> 3.87	<u>18.02</u> 17.94	284-286	83

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **50 а-и**, **51 а,б** и **52 а-о**, **53 а,б**, **54 а-в**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
50а	3.05 и 3.31 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.84 (3H, с, CH_3O), 6.70 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 8.52 (1H, с, СН-триазол); 8.88 (1H, с, СН-пиримидин); 9.39 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
50б	2.39 (3H, с, CH_3); 2.52 (3H, с, CH_3); 3.02 и 3.30 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.81 (3H, с, CH_3O), 6.67 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 9.36 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
50в	1.50 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=8$); 3.07 и 3.35 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.50 (2H, кв, CH_3CH_2 , $J=8$); 6.74 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 8.98 (1H, с, СН-пиримидин); 9.42 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
50г	1.47 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=8$); 3.02 и 3.28 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.46 (2H, кв, CH_3CH_2 , $J=8$); 6.69 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 8.52 (1H, с, СН-триазол); 8.87 (1H, с, СН-пиримидин); 9.38 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
50д	1.50 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=8$); 3.06 и 3.33 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.49 (2H, кв, CH_3CH_2 , $J=8$); 6.74 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 7.63-7.69 (1H, м, СН-пиридин); 8.54 (1H, д, СН-пиридин, $J = 8$); 8.69 (1H, д, СН-пиридин, $J = 8$); 8.99 (1H, с, СН-пиримидин); 9.39 (1H, с, СН-пиридин); 9.43 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
50е	1,36-1,51 (6H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3.00 и 3.25 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.35 (2H, кв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, $J=10$); 4.46 (2H, кв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=8$); 6.68 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 8.88 (1H, с, СН-пиримидин); 9.39 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
50ж	1.49 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=8$); 3.03 и 3.29 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.48

	(2H, кв, CH_3CH_2 , $J=8$); 6.71 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 7.19-7.48 (5H, м, фенил); 8.89 (1H, с, СН-пиримидин); 9.40 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
50з	1.47 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=8$); 2.39 (3H, с, CH_3); 3.02 и 3.28 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.46 (2H, кв, CH_3CH_2 , $J=8$); 6.69 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 8.87 (1H, с, СН-пиримидин); 9.38 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
50и	2.48 (3H, с, CH_3); 3.02 и 3.29 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.80 (3H, с, CH_3O); 6.70 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 8.48 (1H, с, СН-триазол); 8.87 (1H, с, СН-пиримидин); 9.39 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
51а	1.49 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=8$); 4.48 (2H, кв, CH_3CH_2 , $J=8$); 5.31 (1H, д, СН-винил, $J=25$); 7.21-7.54 (5H, м, фенил); 8.01 (1H, м, СН-винил); 8.52 (1H, с, СН-триазол); 8.87 (1H, с, СН-пиримидин); 9.78 (1H, д, NH)
51б	1.48 (3H, т, CH_3CH_2 , $J=8$); 2.49 (3H, с, CH_3); 4.49 (2H, кв, CH_3CH_2 , $J=8$); 5.30 (1H, д, СН-винил, $J=25$); 7.20-7.52 (5H, м, фенил); 8.00 (1H, м, СН-винил); 8.88 (1H, с, СН-пиримидин); 9.77 (1H, д, NH)
52а	7.05 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.02 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.75 (1H, с, СН-триазол); 9.30 (1H, с, СН-пиримидин); 12.40 (1H, уш. с, NH)
52б	2.55 (3H, с, CH_3); 2.63 (3H, с, CH_3); 3.61 (3H, с, CH_3); 7.05 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.08 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$)
52в	3.63 (3H, с, CH_3); 7.10 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.39 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$), 9.34 (1H, с, СН-пиримидин);
52г	5.41 (2H, с, CH_2); 7.18 (3H, м, аром.+СН-пиридин); 7.12-7.47 (2H, м, фенил); 8.39 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.74 (1H, с, СН-триазол); 9.31 (1H, с, СН-пиримидин)
52д	6.73 (2H, д, аром.); 7.17-7.27 (3H, м, СН-пиридин+аром.); 8.39 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.82 (1H, с, СН-триазол); 9.33 (1H, с, СН-пиримидин); 9.72 (1H, с, NH)

52е	7.28 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.31 (1H, с, СН-триазол); 8.65 (1H, с, СН-триазол); 8.71 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 9.38 (1H, с, СН-пиримидин); 14.45 (1H, уш. с, NH-триазол)
52ж	7.14 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 7.28-7.32 (1H, м, СН- α -пиридин); 7.41 (1H, т, СН- α -пиридин, $J = 7$); 7.75-7.83 (1H, м, СН- α -пиридин); 7.63-7.69 (1H, м, СН- β -пиридин); 8.38 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.49 (1H, д, СН- α -пиридин, $J = 8$); 8.54 (1H, д, СН- β -пиридин, $J = 8$); 8.69 (1H, д, СН- β -пиридин, $J = 8$); 9.32-9.38 (2H, м, СН-пиримидин+СН- β -пиридин)
52з	1,38(6H, т, $\underline{\text{CH}_3}\text{CH}_2\text{S}$, $J=10$); 1.66-1.95 (4H, м, ц-пентил); 2.07-2.19 (2H, м, ц-пентил); 3.35 (2H, кв, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2}\text{S}$, $J=10$); 5.18-5.26 (1H, м, СН ц-пентил); 7.16 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.29 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$) 9.31 (1H, с, СН-пиримидин)
52и	3.07 (2H, т, CH_2 , $J=8$); 4.29 (2H, т, CH_2 , $J=8$); 7.13 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 7.19-7.35 (5H, м. аром.); 7.53-7.62 (3H, м. аром.); 8.23-8.36 (3H, м, аром. +СН-пиридин); 9.36 (1H, с, СН-пиримидин)
52к	7.12 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 7.49-7.63 (5H, м, аром.); 8.21 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.82 (1H, с, СН-триазол); 9.29 (1H, с, СН-пиримидин)
52л	2.54 (3H, с, CH_3); 7.09 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 7.47-7.62 (5H, м, аром.); 8.20 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 9.29 (1H, с, СН-пиримидин)
52м	7.03 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.47 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.73 (1H, с, СН-триазол); 9.39 (1H, с, СН-пиримидин); 12,34 (1H, уш.с, OH)
52н	3.87 (3H, с, 4- CH_3O); 5.38 (2H, с, CH_2); 7.13 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 7.19-7.35 (5H, м. аром.); 7.50-7.59 (4H, м. аром.); 8.36 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 9.33 (1H, с, СН-пиримидин)
52о	5.48 (2H, с, CH_2); 7.16 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 7.52-7.69 (4H, м, аром+СН- β -пиридин); 8.22-8.31 (2H, м, аром); 8.39 (1H, д, СН-

	пиридин, $J = 7$); 8.54 (1H, д, СН-β-пиридин, $J = 8$); 8.69 (1H, д, СН-β-пиридин, $J = 8$); 9.39-9.42 (1H, м, СН-пиримидин+СН-β-пиридин);
53a	1.43 (3H, т, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, $J=8$); 3.00 и 3.24 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.42 (2H, кв, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2}$, $J=8$); 6.69 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 7.44 (1H, м, СН-бенз.); 7.56 (1H, м, СН-бенз.); 7.61 (1H, д, СН-бенз., $J = 8$); 8.52 (1H, д, СН-бенз., $J = 8$); 8.63 (1H, с, СН-пиримидин); 9.32 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
53б	1.42 (3H, т, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, $J=8$); 2.52 (3H, с, CH_3); 3.02 и 3.26 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.41 (2H, кв, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2}$, $J=8$); 6.70 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 7.43 (1H, м, СН-бенз.); 7.52 (1H, м, СН-бенз.); 7.58 (1H, д, СН-бенз., $J = 8$); 8.50 (1H, д, СН-бенз., $J = 8$); 9.33 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
54a	3.31 (3H, с, MeO); 3.69 (2H, т, CH_2 , $J = 8$); 4.28 (2H, т, OCH_2 , $J = 8$); 7.47-7.66 (3H, м, СН-пиридин+2СН-бенз.); 7.94 (1H, д, СН-бенз., $J = 7.8$); 8.20 (1H, д, СН-бенз., $J = 7.8$); 8.50 (1H, д, СН-пиридин, $J = 8$); 9.27 (1H, с, СН-пиримидин)
54б	2.52 (3H, с, CH_3); 3.59 (3H, с, CH_3); 7.48-7.71 (3H, м, СН-пиридин+2СН-бенз.); 7.97 (1H, д, СН-бенз., $J = 7.8$); 8.22 (1H, д, СН-бенз., $J = 7.8$); 8.53 (1H, д, СН-пиридин, $J = 8$)
54в	7.11-7.35 (5H, м, фенил); 7.49-7.67 (3H, м, СН-пиридин+2СН-бенз.); 7.97 (1H, д, СН-бенз., $J = 7.8$); 8.23 (1H, д, СН-бенз., $J = 7.8$); 8.53 (1H, д, СН-пиридин, $J = 8$); 9.32 (1H, с, СН-пиримидин)

Таблица 61

Данные спектра ЯМР ^{13}C соединения **53 а**

Соединение	δ , м.д., DMCO-d_6 , J , Гц
53a	14.08 (1C, CH_3), 60.41 (2C, CH_3NCH_3), 83.96 (1C, CH_2); 103.23 (1C, СН-винил); 115.76 (1C, СН-бенз.); 117.40 (1C, С-4 пиримидин); 118.93 (1C, бенз.); 120.70 (1C, бенз.); 125.36 (1C,

	бенз); 129.08 (2C, бенз. узловой); 145.04 (1C, бенз. узловой); 152.10 (1C, C-5 пиримидин); 153.90 (1C, C-3 пиримидин); 155.53 (1C, C-имидазопиримидин узловой); 155.82 (1C, NC-винил); 166.34 (1C, COO)
--	---

Таблица 62

Масс-спектры соединений **52 а** и **52 г**

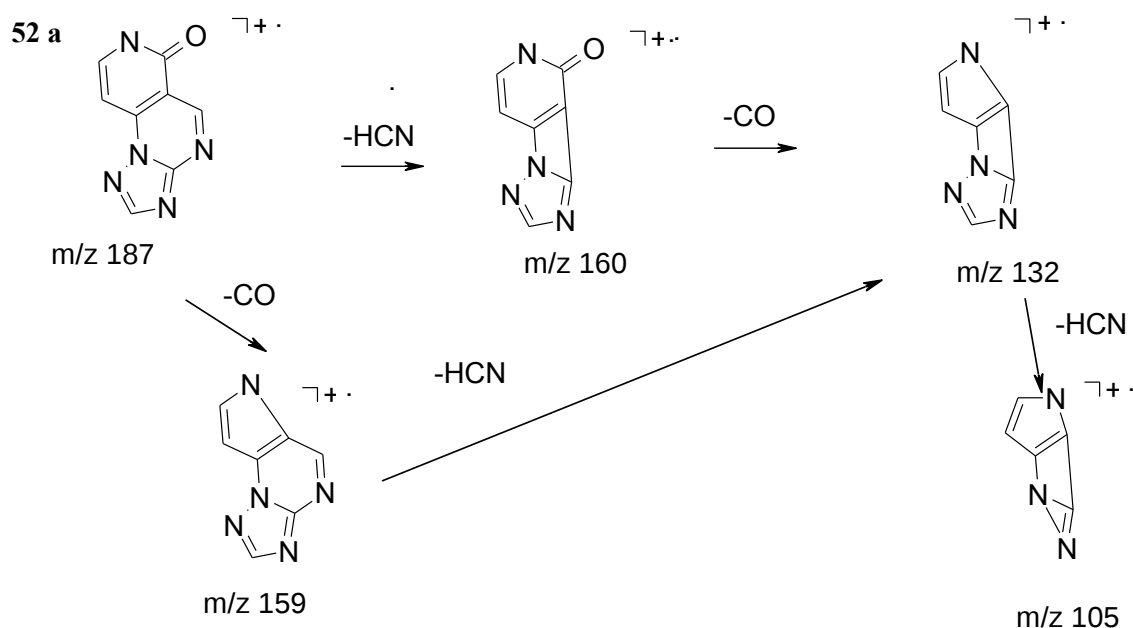
Соединение	m/z (I _{отн} , %)ё
52а	187 (100); 164 (1); 160 (15); 159 (17); 132 (28); 105 (10)
52г	277 (62); 276 (18); 171 (8); 144 (1); 116 (1); 91 (100); 89(6)

Масс-спектры полученных веществ содержат устойчивые молекулярные ионы. На схеме 45 приведены вероятные пути дефрагментации пиридоотриазолопиримидинов **52а, г**. Фрагментация молекулярного иона **52 а**, путем последовательного выброса молекул CO и HCN, приводит к разрушению пиримидинового и пиридинового цикла двумя параллельными путями с образованием частицы с m/z 132. Дефрагментация молекулярного иона **52 г** начинается с отщепления протона и деструкции пиридинового цикла, посредством элиминирования частицы C₇H₇N и образованием иона с m/z 171. Далее, за счет выброса молекулы HCN, происходит разрушение пиримидинового цикла. Последовательное отщепление молекул CO и HCN приводит к частице с m/z 89. Наиболее интенсивный сигнал с m/z 91 принадлежит стабильному бензильному катиону, также образующемуся под действием электронного удара. В обоих случаях, самым устойчивым к электронному удару, является триазольный цикл. Примеры ЯМР ¹H спектров веществ **50 а**, **52 а** и **52 д** приведены в приложениях 45-47. Примеры масс-спектров соединений **52 а** и **52г** в представлены в приложениях 48, 49, пример спектра ЯМР ¹³C енамина **53 а** в приложении 50.

Найдено, что 6-карбозтокси-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидины **43 д-ж** вступают в конденсацию с триэтилортоацетатом. В отличие от реакции с диметилацеталем диметилформамида, данное взаимодействие протекает не столь гладко, и требует длительного кипячения смеси реагентов в диметилацетамиде в присутствии ацетата натрия, в качестве катализатора (схема 46). Полученные при этом 7-(-2-этокси-2-метилвинил)-6-карбозтокси[1,2,4,]триазоло[1,5-a]пиримидины **55 а-в**, в отличие от ярко-желтых енаминов **50 а-и**, представляют собой бесцветные кристаллические вещества.

В ЯМР ^1H спектрах соединений **55 а-в** присутствуют характерные сигналы протонов двух этоксильных групп и сигналы протонов 2-метилвинильного заместителя в области 1.7 м.д. (Me) и 6.2 м.д. (CH) в виде двух синглетов.

Схема 45



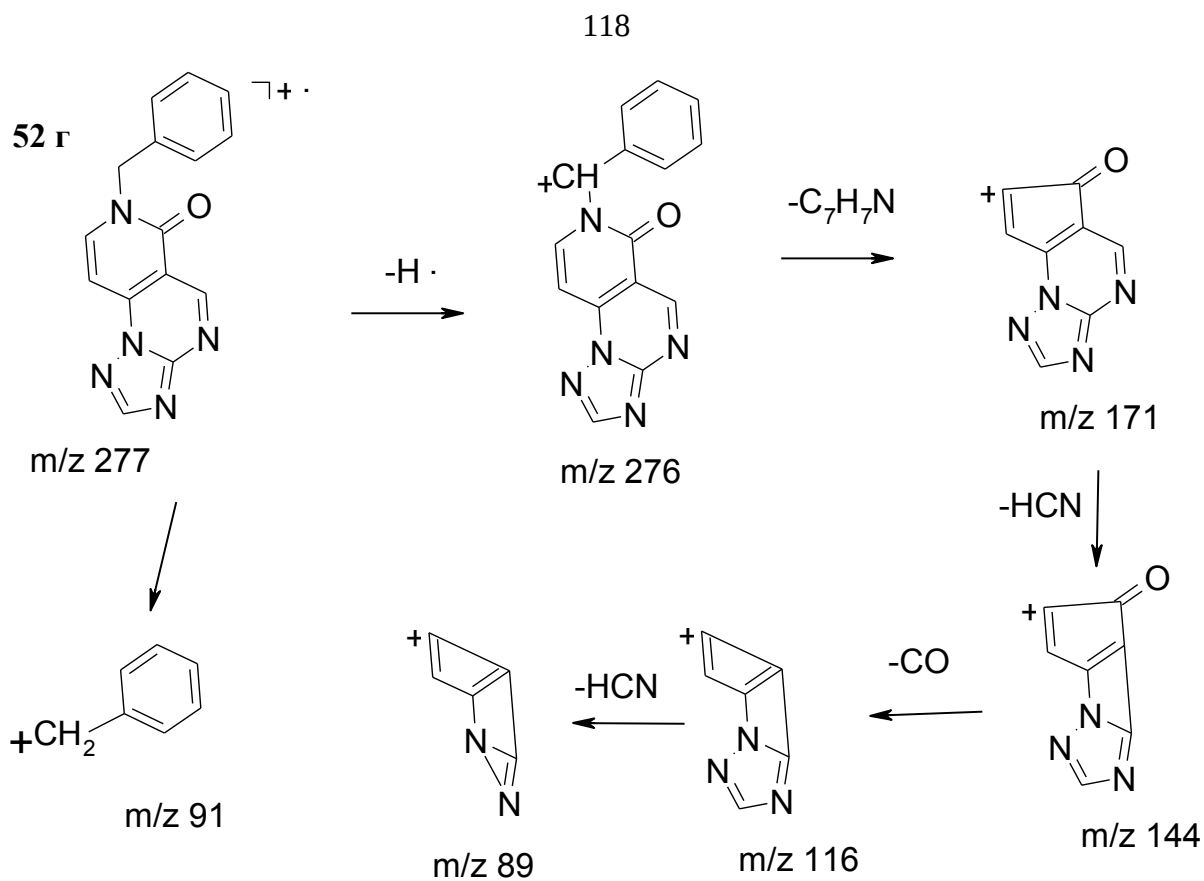
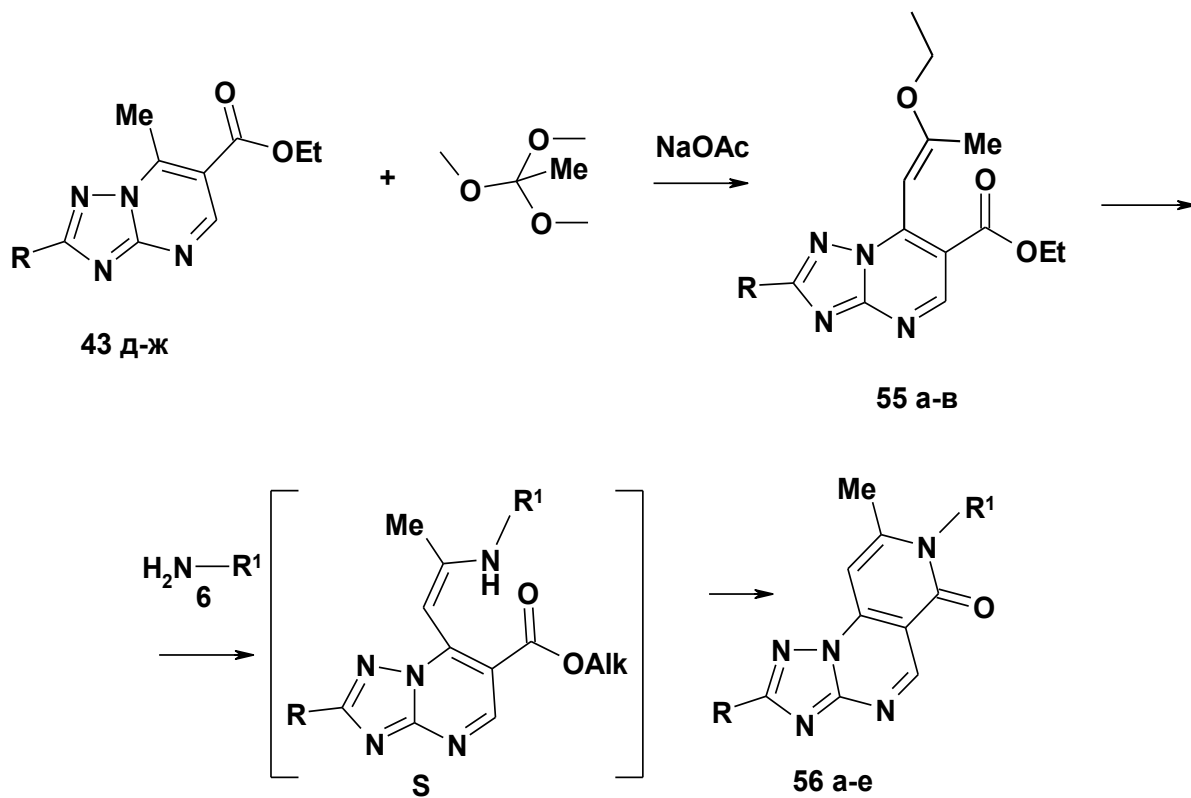


Схема 46



55 а R=H, **55 б** R=Me, **55 в** R=EtS, **56 а** R=H, R¹=CH₂Ph, **56 б** R=H, R¹=Ph, **56 в** R=H, R¹=4-F-C₆H₄, **56 г** R=H, β-PyrCONH, **56 д** R=Me, R¹=Ph, **56 е** R=EtS, R¹=-F-C₆H₄

Нами показано, что конденсация первичных аминов **6** с 7-(2-этокси-2-метилвинил)-6-карбоэтоксид[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидинами **55 а-в**, подобно реакции с енаминами **50 а-и**, позволяет аннелировать пиридиновый цикл. Несмотря на то, что нам не удалось зафиксировать интермедиаты этого процесса, очевидно предположить образование промежуточного енамина **S** (схема 46), внутримолекулярная циклизация которого, сопровождающаяся отщеплением молекулы этанола, приводит к образованию 7-R-8-метил-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-онов **56 а-е**. ЯМР ¹H спектры пиридинов **56 а-е** содержат синглетные сигналы протонов вновь образованного пиридинового цикла при ~7.25 м.д и метильной группы при 2.58-2.63 м.д. Характеристики и данные ЯМР ¹H спектроскопии веществ **55 а-в** и **56 а-е** приведены в таблицах 63, 64. Пример ЯМР ¹H спектра соединения **56 а** представлен в приложении 51.

Таблица 63

Характеристики соединений **55 а-в** **56 а-е**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
55а	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>56.75</u> 56.51	<u>5.51</u> 5.48	<u>20.24</u> 20.28	107-109	59
55б	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>58.21</u> 57.92	<u>6.22</u> 6.25	<u>19.35</u> 19.30	99-101	49
55в	C ₁₅ H ₂ N ₄ O ₃ S	<u>53.74</u> 53.55	<u>4.30</u> 5.99	<u>16.71</u> 16.65	124-126	48
56а	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O	<u>65.85</u> 65.97	<u>4.48</u> 4.50	<u>23.96</u> 24.04	202-204	75
56б	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O	<u>60.87</u> 64.97	<u>5.32</u> 4.00	<u>25.21</u> 25.26	278-280	84
56в	C ₁₅ H ₁₀ FN ₅ O	<u>60.88</u> 61.02	<u>3.44</u> 3.41	<u>23.76</u> 23.72	287-289	59

56г	$C_{15}H_{11}N_7O_2$	<u>55.90</u> 56.07	<u>3.47</u> 3.45	<u>30.57</u> 30.52	>300	57
56д	$C_{16}H_{13}N_5O$	<u>65.71</u> 65.97	<u>4.48</u> 4.50	<u>24.06</u> 24.04	264-266	80
56е	$C_{17}H_{14}FN_5OS$	<u>57.30</u> 57.45	<u>3.94</u> 3.97	<u>19.64</u> 19.71	296-298	73

Таблица 64

Данные спектров ЯМР 1H соединений **55 а-в** **56 а-е**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
55а	1.31-1.49 (6H, м, $OCH_2CH_3+OCH_2CH_3$), 1.83 (3H, м, CH_3); 4.12 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J=12$); 4.38 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J=13$); 6.2 (1H, с, СН-винил); 8.49 (1H, с, СН-триазол); 9.20 (1H, с, СН-пиримидин)
55б	1.30-1.48 (6H, м, $OCH_2CH_3+OCH_2CH_3$), 1.81 (3H, м, CH_3); 2.37 (3H, с, CH_3); 4.13 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J=12$); 4.39 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J=13$); 6.20 (1H, с, СН-винил); 9.16 (1H, с, СН-пиримидин)
55в	1.29-1.50 (9H, м, $OCH_2CH_3+OCH_2CH_3+SCH_2CH_3$), 1.81 (3H, м, CH_3); 3.35 (2H, кв, CH_3CH_2S , $J=10$); 4.14 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J=12$); 4.38 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J=13$); 6.18 (1H, с, СН-винил); 9.18 (1H, с, СН-пиримидин)
56а	2.58 (3H, с, CH_3); 5.47 (2H, с, CH_2); 7.14-7.22 (3H, м, фенил); 7.24-7.40 (3H, м, СН-пиридин+2H-фенил); 8.74 (1H, с, СН-триазол); 9.33 (1H, с, СН-пиримидин)
56б	2.59 (3H, с, CH_3); 7.19-7.28 (4H, м, СН-пиримидин+3H-фенил); 7.34-7.49 (2H, м, фенил); 8.76 (1H, с, СН-триазол); 9.35 (1H, с, СН-пиримидин)
56в	2.63 (3H, с, CH_3); 7.25 (1H, с, СН-пиридин); 7.32-7.43 (2H, м, арил); 7.48-7.58 (2H, м, арил); 8.77 (1H, с, СН-триазол); 9.36 (1H, с, СН-пиримидин)

56г	2.60 (3H, с, CH ₃); 7.24 (1H, с, СН-пиридин); 7.54-7.59 (1H, м, СН-β-пиридин); 8.47 (1H, д, СН-β-пиридин, $J = 8$); 8.61 (1H, д, СН-β-пиридин, $J = 8$); 8.76 (1H, с, СН-триазол); 9.27-9.29 (1H, м, СН-β-пиридин); 9.32-9.36 (2H, м, СН-пиримидин+ СН-β-пиридин); 9.83 (1H, с, NH)
56д	2.41 (3H, с, CH ₃ -триазол); 2.58 (3H, с, CH ₃ -пиримидин); 7.18-7.27 (4H, м, СН-пиримидин+3H-фенил); 7.32-7.47 (2H, м, фенил); 9.35 (1H, с, СН-пиримидин)
56е	2.42 (3H, с, CH ₃ -триазол); 2.59 (3H, с, CH ₃ -пиримидин); 7.25 (1H, с, СН-пиридин); 7.32-7.43 (2H, м, арил); 7.48-7.58 (2H, м, арил); 9.37 (1H, с, СН-пиримидин)

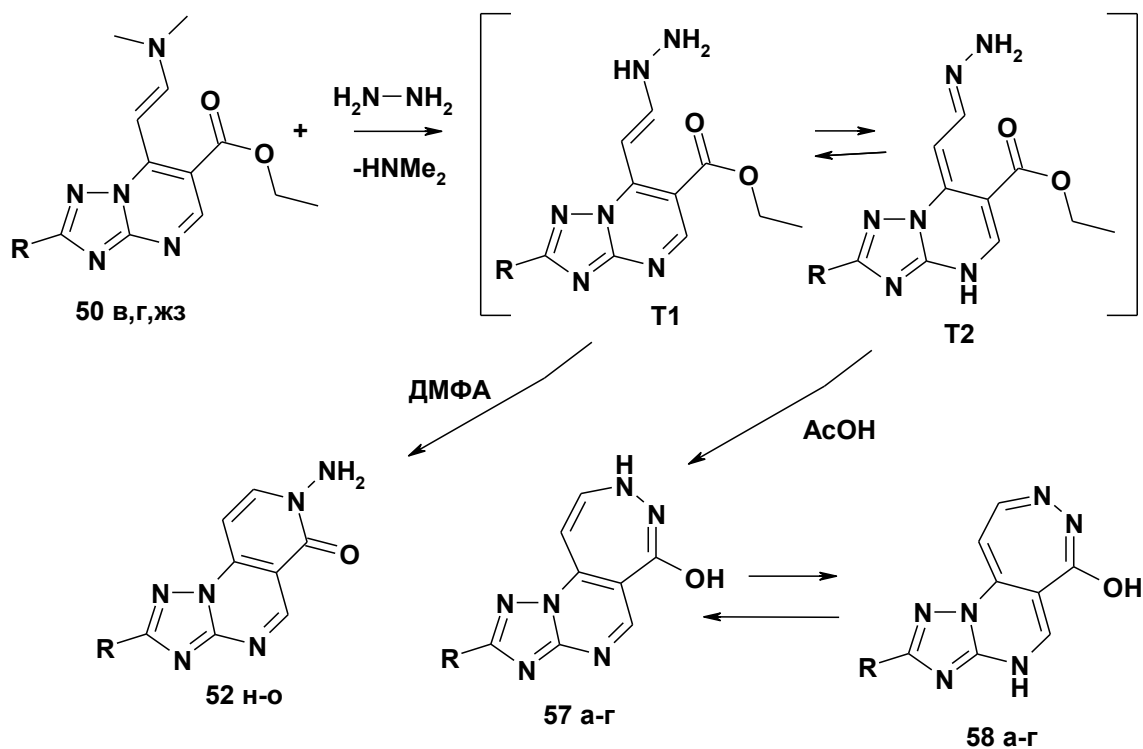
3.1.2 Аннелирование диазепинового цикла к 6-карбозтокси-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинам

При исследовании реакции енаминов **50** с гидразином установлено, что кипячение реагентов в уксусной кислоте приводит к образованию неизвестных ранее 2-R-8H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1.2]диазепинов **57 а-г**, которые могут существовать и в соответствующих 4H-таутомерных формах (схема 47). Анализ реакционной смеси показал, что в ней в минорных количествах присутствуют 2-R-6,7-дигидро-7-аминопиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-оны **52 н-р** [133,134]. В спектрах ЯМР ¹H диазепинов **57 а-г** имеются дублеты протонов СН семичленного цикла в области 6.9 и 7.75 м.д., а также уширенные сигналы протонов при 13.30-13.40 и 14.15-14.20 м.д., принадлежащих группам ОН и NH. В двумерных спектрах NOESY, наблюдаются корреляционные пики гидроксильных протонов, NH-протонов и СН-протонов пиримидинового цикла. Это позволило установить, что диазепины существуют в таутомерной форме **58 а-г**.

Использование в качестве растворителя диметилформамида приводит исключительно к производным 2-R-6,7-дигидро-7-аминопиридо[3,4-

е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-она **52 н-р**. На их ЯМР ^1H спектрах наблюдаются дублеты двух пиридиновых протонов (δ 7,1 и 8,2 м.д.) и синглет протонов NH_2 -группы при 6,4 м.д.

Схема 47



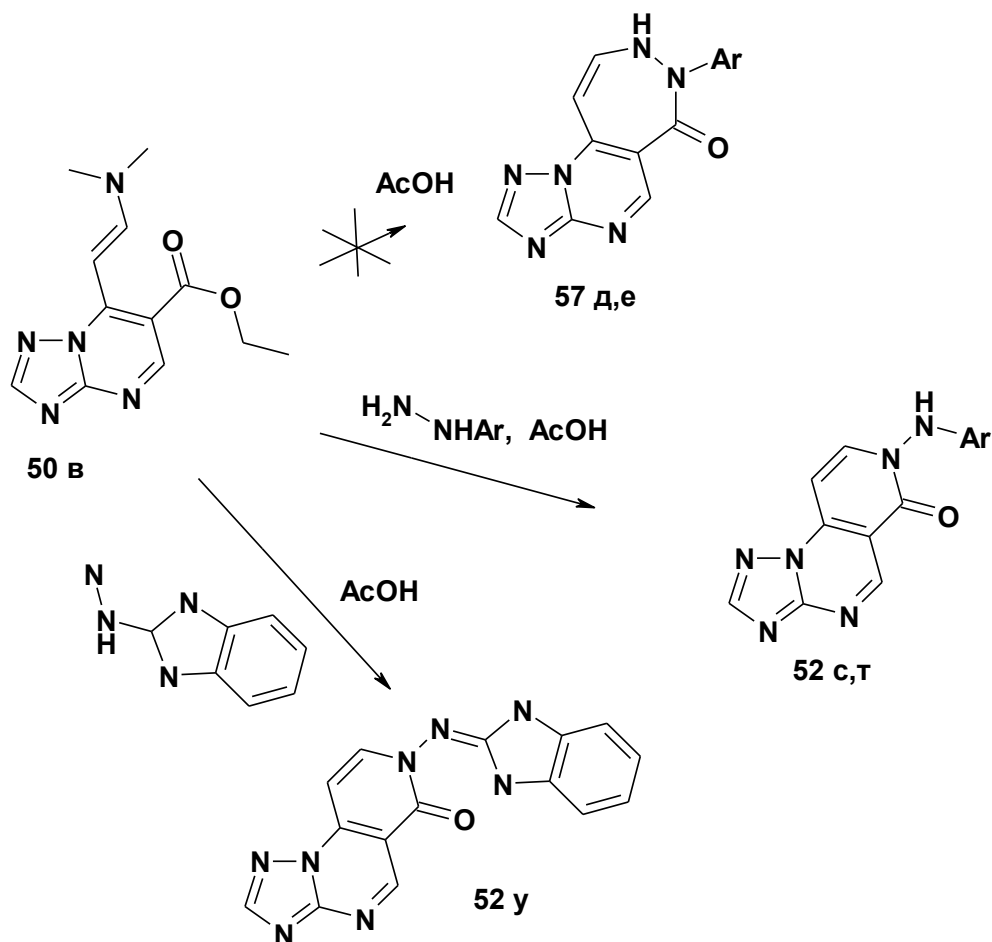
52 н, **57(58) а** $\text{R}=\text{H}$; **52 о**, **57(58) б** $\text{R}=\text{Me}$; **52 п**, **57(58) в** $\text{R}=\text{CF}_3$, **52 р**, **57(58) г** $\text{R}=\text{Ph}$

Таким образом, можно заключить, что направление реакции гетероциклизации енаминов **50** с гидразином зависит от природы растворителя. В апротонной среде реакция протекает региоспецифично по вторичной аминогруппе интермедиата **T1** с аннелированием пиридинового кольца. В уксусной кислоте происходит региоселективная циклоконденсация с участием интермедиата **T2** и образование семичленного цикла.

Попытка распространить данную методологию синтеза диазепинов на ароматические и гетероциклические гидразины не привела к желаемому результату, были выделены только 6,7-дигидро-7- R -аминопиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-она **52 с-у** (схема 48). Анализ ЯМР ^1H спектра 7-бензимидазол-2-иламинопиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-она **52 у** показал, что он существует в иминной таутомерной

форме (сигнал протонов двух аминогрупп в виде одного синглета при 10.98 м.д.).

Схема 48



52 с Ar=Ph, **52 т** Ar=4-F-C₆H₄

Характеристики и спектральные данные соединений **52 н-у** и **58 а-г** приведены в таблицах 65-67. Пример спектра NOESY ¹H-¹H диазепина **58 а** представлен в приложении 52, примеры спектров ЯМР ¹H снятых для 7-аминопиридотриазолопиримидин-6-онов **52 н, п** приведены в приложениях 53, 54.

Таблица 65

Характеристики соединений **52 н-у** и **58 а-г**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	Н		

52н	$C_8H_6N_6O$	<u>47.44</u> 47.53	<u>3.01</u> 2.99	<u>41.65</u> 41.57	274-276	77
52о	$C_9H_8N_6O$	<u>49.81</u> 50.00	<u>3.70</u> 3.73	<u>38.78</u> 38.87	264-266	72
52п	$C_9H_4F_3N_6O$	<u>40.17</u> 40.01	<u>1.80</u> 1.87	<u>31.01</u> 31.11	231-232	71
52р	$C_{14}H_{10}N_6O$	<u>60.84</u> 60.43	<u>3.69</u> 3.62	<u>30.49</u> 30.20	>300	78
52с	$C_{14}H_{10}N_6O$	<u>60.11</u> 60.43	<u>3.67</u> 3.62	<u>30.41</u> 30.20	243-246	58
52т	$C_{14}H_9FN_6O$	<u>57.23</u> 56.76	<u>3.01</u> 3.06	<u>28.44</u> 28.37	252-254	56
52у	$C_{15}H_{10}N_8O$	<u>60.11</u> 56.60	<u>3.67</u> 3.17	<u>30.41</u> 35.02	>300	66
58а	$C_8H_6N_6O$	<u>47.60</u> 47.53	<u>2.92</u> 2.99	<u>41.49</u> 41.57	199-201	65
58б	$C_9H_8N_6O$	<u>49.82</u> 50.00	<u>3.75</u> 3.73	<u>38.95</u> 38.87	189-191	58
58в	$C_9H_4F_3N_6O$	<u>40.14</u> 40.01	<u>1.83</u> 1.87	<u>31.03</u> 31.11	171-173	60
58г	$C_{14}H_{10}N_6O$	<u>60.02</u> 60.43	<u>3.63</u> 3.62	<u>29.97</u> 30.20	215-217	70

Таблица 66

Данные спектров ЯМР 1H соединений **52 н-у** и **58 а-г**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
52н	6.25 (2H, с, NH_2); 7.05 (1H, д, пиридин, $J=8$); 8,32 (1H, д, пиридин, $J=8$); 8,72 (1H, с, триазол); 9,37 (1H, с, пиримидин)
52о	2.51 (3H, с, CH_3); 6.24 (2H, с, NH_2); 7.03 (1H, д, пиридин, $J=8$); 8,30 (1H, д, пиридин, $J=8$); 9,35 (1H, с, пиримидин)
52п	6.40 (2H, с, NH_2); 7.12 (1H, д, пиридин, $J=8$); 8,40 (1H, д, пиридин, $J=8$ Гц); 9,50 (1H, с, пиримидин)
52р	6.28 (2H, с, NH_2); 7.05 (1H, д, пиридин, $J=8$); 7.51-7.62 (3H, м, фенил); 8.21-8,31 (3H, м, пиридин+фенил); 9,36 (1H, с, пиримидин)

52c	6.90-7.20 (5H, м, фенил.); 7.21 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.39 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.82 (1H, с, СН-триазол); 9.30 (1H, с, СН-пиримидин); 9.69 (1H, с, NH)
52г	6.74 (2H, д, аром.); 7.21-7.34 (3H, м, СН-пиридин+аром.); 8.41 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.84 (1H, с, СН-триазол); 9.35 (1H, с, СН-пиримидин); 9.76 (1H, с, NH)
52у	6.90-7.18 (5H, м, аром.+СН-пиридин); 8.31 (1H, д, СН-пиридин, $J = 7$); 8.78 (1H, с, СН-триазол); 9.37 (1H, с, СН-пиримидин); 10.98 (2H, уш.с, 2NH)
58a	6.90 (1H, д, СН-диазепин, $J=3$); 7.76 (1H, д, СН-диазепин, $J=3$); 8.31 (1H, с, СН-триазол); 8.47 (1H, с, СН-пиримидин); 13.30 (1H, уш.с, OH); 14.14 (1H, уш.с, NH)
58б	2.52 (3H, с, CH ₃); 6.89 (1H, д, СН-диазепин, $J=3$); 7.75 (1H, д, СН-диазепин, $J=3$); 8.54 (1H, с, СН-пиримидин); 13.31 (1H, уш.с, OH); 14.16 (1H, уш.с, NH)
58в	6.88 (1H, д, СН-диазепин, $J=3$); 7.78 (1H, д, СН-диазепин, $J=3$); 8.59 (1H, с, СН-пиримидин); 13.40 (1H, уш.с, OH); 14.20 (1H, уш.с, NH)
58г	6.92 (1H, д, СН-диазепин, $J=3$); 7.52-7.64 (3H, м, фенил); 7.75 (1H, д, СН-диазепин, $J=3$); 8.21-8,28 (2H, м, фенил); 8.55 (1H, с, СН-пиримидин); 13.31 (1H, уш.с, OH); 14.119 (1H, уш.с, NH)

Таблица 67

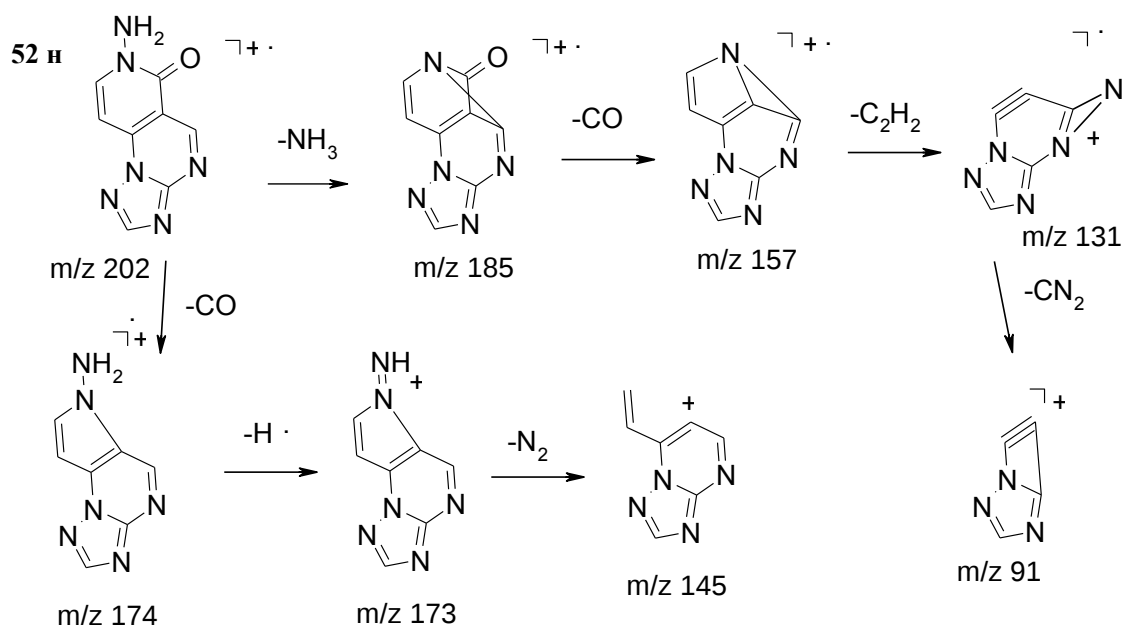
Масс-спектры соединений **52 н,о, 58а,в**

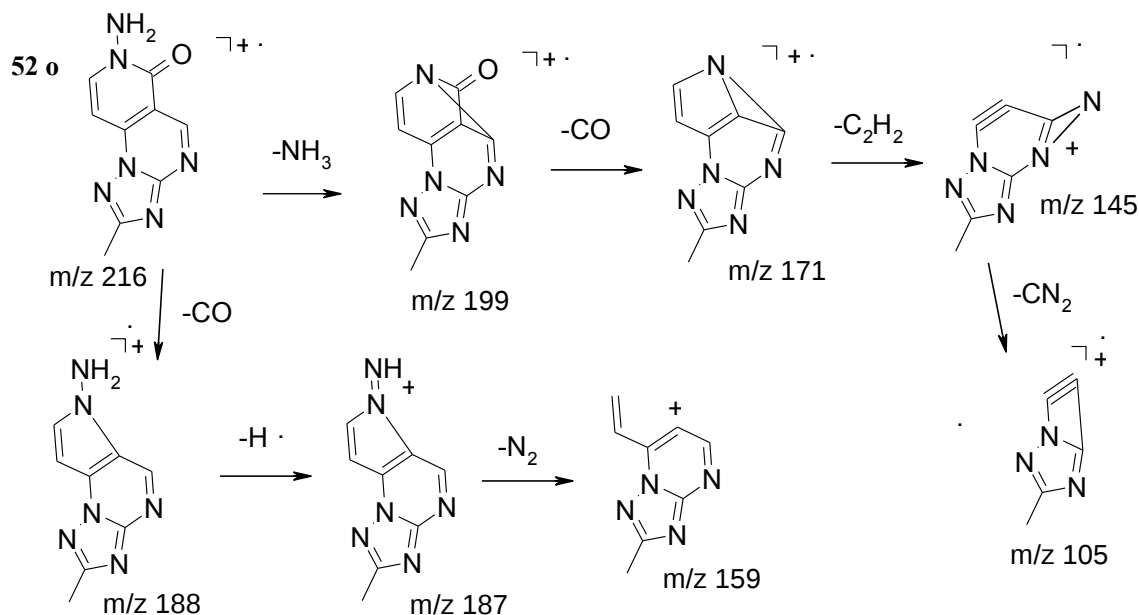
Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)ё
52н	202 (100); 186 (6); 185 (7); 174 (8); 173 (78); 158 (2); 157 (2); 146 (2); 145 (3); 144 (2); 131 (11); 120 (11); 103 (3); 95 (20); 94 (10); 93 (9); 92 (8); 91 (6)
52о	216 (100); 200 (8); 199 (7); 188 (8); 187 (73); 171 (2); 159 (2); 145

	(4); 144 (4); 117 (1); 120 (8); 109 (22); 106 (5); 105 (8)
58в	277 (62); 276 (18); 171 (8); 144 (1); 116 (1); 91 (100); 89(6)

Масс-спектры соединений **52 н-у** и **58 а-г** содержат устойчивые молекулярные ионы. Фрагментация 6,7-дигидро-7-аминопиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-онов **52 н, о** (схема 49, таблица 67) начинается с разрушения пиридинового цикла двумя параллельными путями. В первом пути происходит последовательное элиминирование молекулы аммиака и CO с образованием частиц с $m/z=157$ (**52 н**) и $m/z=171$ (**52 о**), которые превращаются в осколки с $m/z=91$ (**52 н**) и $m/z=105$ (**52 о**) выбрасывая фрагменты C_2H_2 и CN_2 . Второй путь начинается с отщепления молекулы CO и атома водорода и приводит к образованию ионов иминопирролотриазолопиримидиня $m/z=173$ (**52 н**) и $m/z=187$ (**52 о**), сигналы которых имеют наибольшую интенсивность среди осколочных ионов.

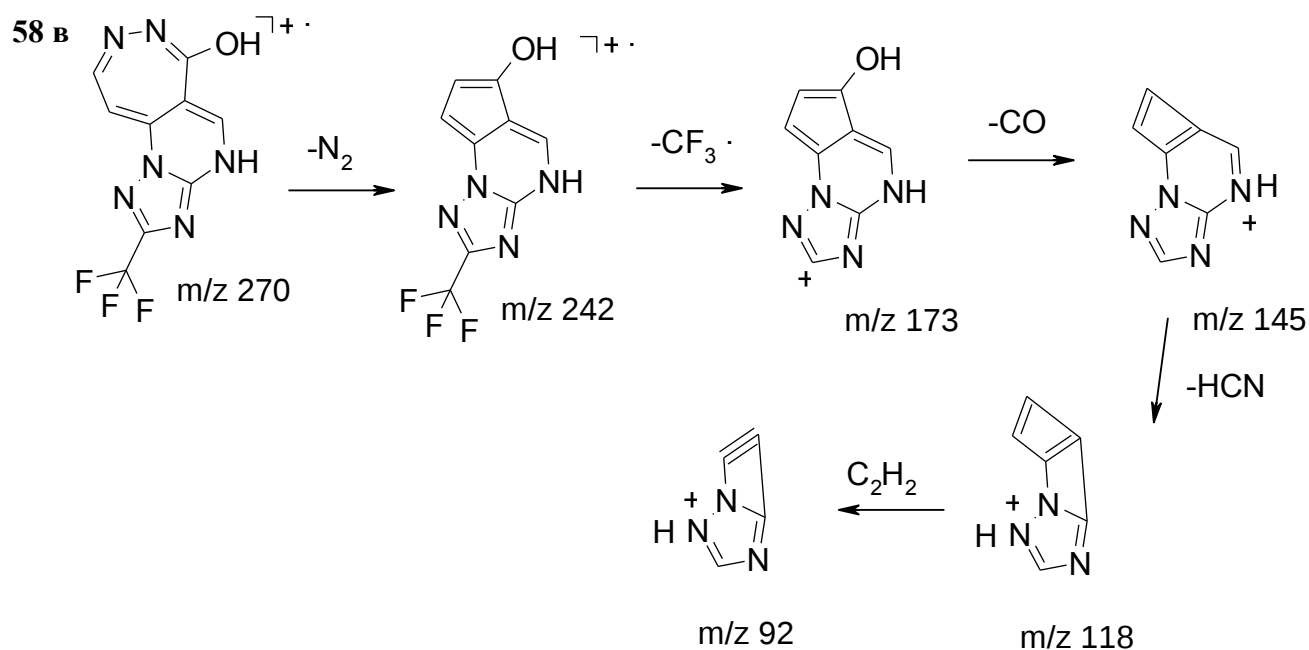
Схема 49





Одно из направлений фрагментации молекулярного иона диазепина **58 в** приведено на схеме 50. Предполагается, что из молекулярного иона сначала выбрасывается молекула азота, затем элиминирует трифторметильный радикал. Образовавшаяся частица с $m/z=145$ теряет молекулу HCN и молекулу ацетилена превращаясь в осколок с $m/z=92$, сигнал которого имеет максимальную интенсивность на спектре. Пример масс-спектра диазепина **58 в** приведен в приложении 55.

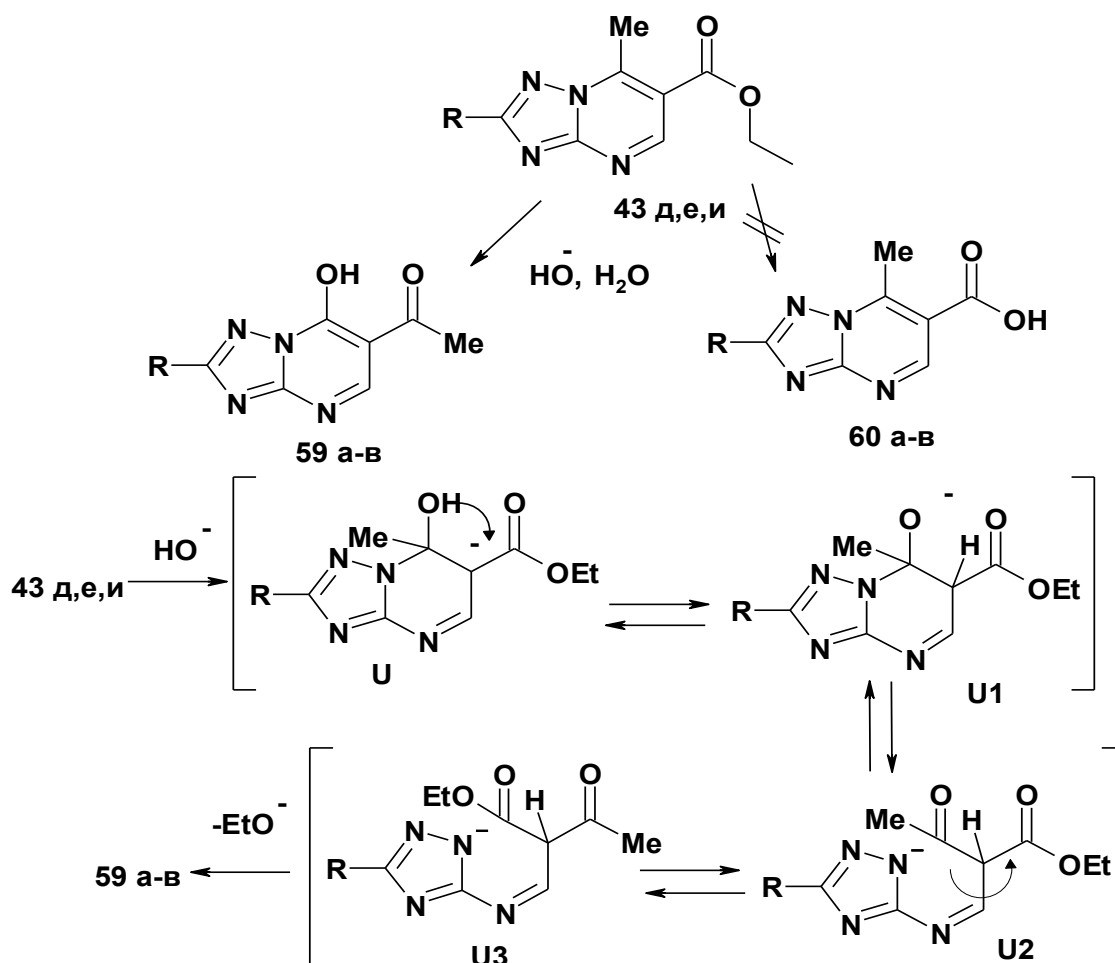
Схема 50



3.1.3 ANRORC-перегруппировка 2-R-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидинов и 3-ацетил-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидина

Литературные примеры нуклеофильных перегруппировок с участием азолопиримидинов весьма малочисленны [135-137]. Изучая реакцию щелочного гидролиза сложноэфирной группы для 2-R-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидинов **43 д, е, и**, неожиданно установлен факт такой перегруппировки в пиримидиновом цикле.

Схема51

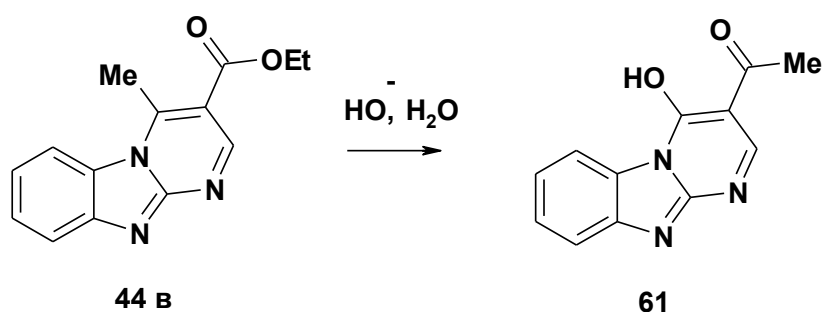


59 а R=H, **б** R=CH₃, **в** R=CF₃

В результате этого взаимодействия были получены 2-R-7-гидрокси-6-ацетил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидины **59 а-в**, а не ожидаемые 2-R-7-

метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-илкарбоновые кислоты **60 а-в** [138]. В ЯМР ^1H спектрах соединений **59 а-в** содержатся сильно уширенные сигналы протонов гидроксильной группы. На спектрах ^1H - ^1H NOESY имеются корреляционные пики протонов CH_3 - и CH -групп пиримидинового цикла, что невозможно для структур **60 а-в**. Спектры ЯМР ^{13}C снятые для веществ **59 а** и **59 в** содержат сигналы углеродов карбонильной группы при $\delta \sim 194$ м.д. и C-OH группы при $\delta \sim 155$ м.д. Предполагается, что реакция протекает согласно механизму каскадной ANRORC-перегруппировки (схема 51). Образующийся, в результате присоединения гидроксид-иона, карбанион **U** превращается в алколят-ион **U1**, который рециклизуется через промежуточные интермедиаты **U2** и **U3** в продукты перегруппировки **59 а-в**.

Схема 52



Аналогично при взаимодействии 3-карбозтокси-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидина **44 в** с водной щелочью, с выходом 85%, получен 3-ацетил-4-гидроксibenз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин **61** (схема 52). В его спектре ^1H - ^1H NOESY, также имеются кросс-пики метильных и пиримидинового протонов, а спектр ЯМР ^{13}C характеризуется сигналом карбонильного атома углерода при 194.43 м.д.

Характеристики и спектральные данные синтезированных веществ представлены в таблицах 68-70.

Таблица 68

Характеристики соединений **59 а-в**, **61**

Соеди-	Брутто-	Найдено/вычислено, (%)	Т пл.,	Выход
--------	---------	------------------------	--------	-------

нение	формула	C	H	N	°C	%
59a	$C_7H_6N_4O_2$	$\frac{47.74}{47.19}$	$\frac{3.48}{3.39}$	$\frac{31.44}{31.45}$	232-235	62
59б	$C_8H_8N_4O_2$	$\frac{49.63}{50.00}$	$\frac{4.14}{4.20}$	$\frac{29.02}{29.15}$	222-224	60
59в	$C_8H_5F_3N_4O_2$	$\frac{38.77}{39.04}$	$\frac{2.11}{2.05}$	$\frac{22.59}{22.76}$	218-220	77
61	$C_{12}H_9N_3O_2$	$\frac{63.82}{63.43}$	$\frac{4.06}{3.99}$	$\frac{18.28}{18.49}$	>240 возг.	77

Таблица 69

Данные спектров ЯМР 1H соединений **59 а-в, 61**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J, Гц
59a	2.58 (3H, с, CH_3); 8.37 (1H, с, триазол); 8.54 (1H, с, пиримидин); 12.40-15.70 (1H, уш.с, OH)
59б	2.47 (3H, с, CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3); 8.55 (1H, с, пиримидин); 12.40-15.70 (1H, уш.с, OH)
59в	2.60 (3H, с, CH_3); 8.67 (1H, с, CH, пиримидин); 9.35-13.73 (1H, уш.с, OH)
61	2.59 (3H, с, CH_3); 7.43 (1H, д.т, бенз., $J=8.06$, $J=1.16$); 7.55 (1H, д.т, бенз., $J=7.29$, $J=1.06$); 7.61 (1H, д, бенз., $J=7.96$); 8.53 (1H, д, бенз., $J=8.15$); 8.54 (1H, с, пиримидин); 13.70-13.84 (1H, уш.с, OH)

Таблица 70

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений **59 а, в, 61**

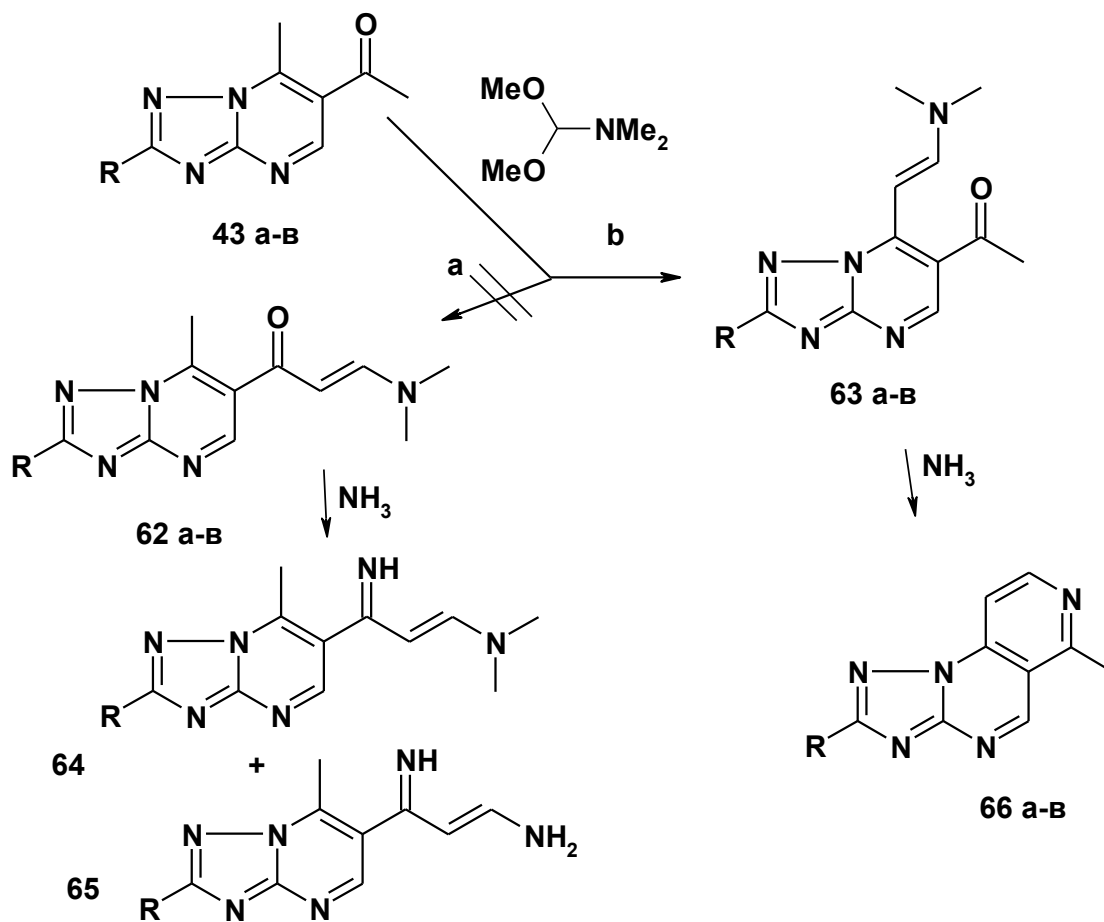
Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J, Гц
59a	30.53 (1C, CH_3), 110.79 (1C, C-6-пиримидин), 146.95 (1C, C-узловой); 146.95 (1C, C-5-пиримидин); 150.39 (1C, CH-5-пиримидин); 151.80 (1C, CH-триазол); 155.09 (1C, C-7-OH-

	пиримидин); 194.10 (1C, CO)
59в	30.46 (1C, CH ₃), 111.41 (1C, C-6-пиримидин), 115.84, 118.00, 120.15 122.30 (1C, CF ₃); 147.19 (1C, C-узловой); 151.80 (1C, CH-5-пиримидин); 152.23, 152.54, 152,85, 153,16 (1C, C-триазол); 154.81 (1C, C-7-ОН-пиримидин); 193.77 (1C, CO)
61	30.71, 30.76, 30.81 (1C, CH ₃), 111.68 (1C, C-3-пиримидин), 112.55 (1C, C-бенз.); 116.11 (1C, C-бенз.); 122.96 (1C, C-бенз.); 126.47 (1C, C-бенз.); 126.68 (1C, C-узловой(бензимидазол)); 131.41 (1C, C-узловой(бензимидазол)); 150.44 (1C, C-узловой(имидазопиримидин)); 157.74 (1C, CH-пиримидин); 158.44 (1C, C-4-ОН-пиримидин); 194.43 (1C, CO)

Примеры спектров ЯМР ¹³C и ¹H-¹H NOESY для веществ **59 а**, **61** представлены в приложениях 56-59.

3.1.4 Реакции с участием 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов

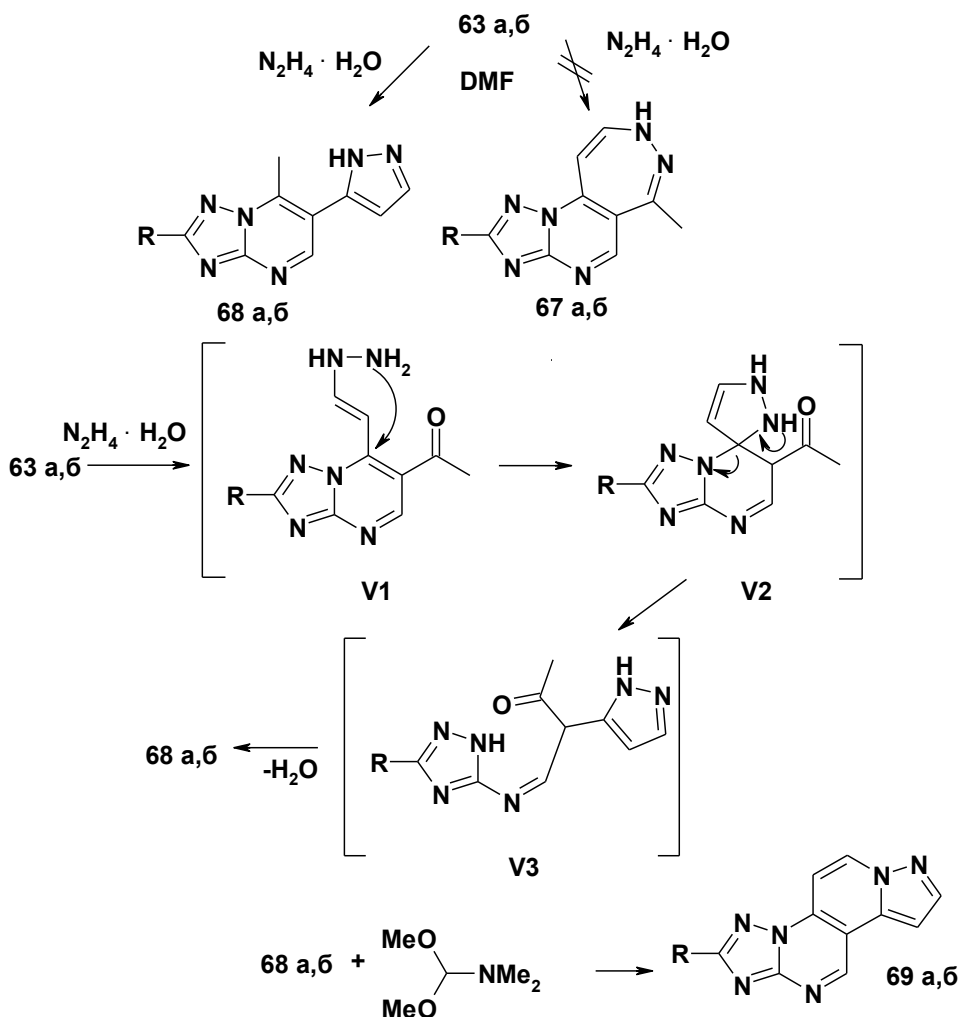
Поскольку 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **43 а-в** содержат в своей структуре две активированные метильные группы (ацетильный метил и метильная группа в седьмом положении пиримидинового кольца), возникает вопрос о регионаправленности реакций с электрофильными агентами. Как известно [139-142], реакция с диметилацеталем диметилформамида включает с себя отрыв протона от метильной группы под действием метоксид-аниона, образующегося из диметилацетала диметилформамида и приводит к образованию карбанионов.



63, 66 a R=H, **63, 66 б** R=Me, **63, 66 в** R=Ph

Для оценки реакционной способности метильных групп, нами выполнены квантово-химические расчеты в рамках теории функционала плотности с помощью пакета программ GAUSSIAN. По данным расчетов, энтальпия образования аниона по 7-метильной группе незначительно (на 67 Дж/моль) ниже, чем энтальпия образования аниона по ацетильной метильной группе.

Как оказалось, нагревание эквимольной смеси 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **43 а-в** и диметилацеталя диметилформамида в диметилформамиде приводит исключительно к одному продукту реакции. Можно предположить, что если реализуется маршрут **а** (схема 53), приводящий к енаминам **62 а-в**, то в последующем взаимодействии их с избытком аммиака следует ожидать образования енаминов **64, 65** или их смеси.



68, 69 a R=H, **68, 69 б** R=Me

Установлено, что реакция с аммиаком приводит только к образованию 2-R-пиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов **66 а-в**. На ЯМР ^1H спектрах этих соединений имеются сигналы двух пиридиновых протонов при 8,1 и 8,9 м.д. в виде дублетов. На основании этих данных, продуктам реакции 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов **43 а-в** и диметилацетала диметилформамида приписана структура 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов **63 а-в**.

В результате гидразинолиза продуктов аминотиленирования **63 а, б** в кипящем диметилформамиде неожиданно были получены 2-R-6-(пиразол-2Н(1Н)-3(5)-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **68 а, б**, а не трициклические диазепины **67 а, б** (схема 54) [143]. Несмотря на то, что не удалось зафиксировать интермедиаты этой реакции, очевидно предположить, что она

проходит согласно механизму ANRORC. Первоначально образующийся в процессе переаминирования энгидразин **V1** замыкается в спиро-пиразолин **V2** в результате нуклеофильной атаки по электронодефицитному положению триазолопиримидина. Последующая рециклизация шестичленного цикла через интермедиат **V3** приводит к продукту перегруппировки. Спектры ЯМР ^1H пиразол-3-илтриазолопиримидинов **68 а, б** характеризуются наличием сигналов пиразольных СН-протонов в виде двух синглетов при 6.82 и 7.95 м.д., а также уширенным сигналом NH-протона пиразольного цикла при 13.25 м.д.

Применительно к 2-R-6-(пиразол-2Н(1Н)-3(5)-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинам **68 а, б** реализована возможность аннелирования пиридинового цикла под действием диметилацетата диметилформамида с образованием конденсированной гетероциклической системы – 2-R-пиразоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **69 а,б**. В спектрах ЯМР ^1H веществ **69 а, б**, в отличие от исходных пиразол-3-илтриазолопиримидинов **68 а, б**, отсутствуют сигналы протонов метильной группы и эндоциклической аминогруппы, а имеются сигналы двух пиридиновых протонов в виде двух дублетов при ~7.7 и ~9.1 м.д.

Характеристики и спектральные данные соединений **63 а-в, 66 а-в, 68 а, б** и **69 а, б** представлены в таблицах 71-73. Примеры ЯМР ^1H спектров веществ **63 а, 66 а, 68 а, 69 а** приведены в приложениях 60-63.

Таблица 71

Характеристики соединений **63 а-в, 66 а-в, 68 а, б** и **69 а,б**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
63а	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$	<u>56.82</u> 57.13	<u>5.75</u> 5.67	<u>30.39</u> 30.28	240-242	88
63б	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$	<u>58.89</u> 58.76	<u>6.11</u> 6.16	<u>28.36</u> 28.55	257-259	85
63в	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$	<u>65.93</u> 66.43	<u>5.52</u> 5.58	<u>22.68</u> 22.79	>300	91

66a	$C_9H_7N_5$	<u>57.89</u> 58.37	<u>3.90</u> 3.81	<u>37.68</u> 37.82	284-286	79
66б	$C_{10}H_9N_5$	<u>59.87</u> 60.29	<u>4.59</u> 4.55	<u>34.99</u> 35.15	277-279	68
66в	$C_{15}H_{11}N_5$	<u>69.38</u> 68.95	<u>4.31</u> 4.24	<u>26.68</u> 26.80	>300	82
68a	$C_9H_{10}N_6$	<u>50.02</u> 50.46	<u>5.01</u> 4.98	<u>41.77</u> 41.56	245-247	74
68б	$C_{10}H_{12}N_6$	<u>55.93</u> 55.54	<u>5.63</u> 5.59	<u>41.98</u> 38.86	238-240	67
69a	$C_{10}H_6N_6$	<u>57.90</u> 57.14	<u>2.86</u> 2.88	<u>39.67</u> 39.98	>230 возгон.	96
69б	$C_{11}H_8N_6$	<u>55.93</u> 58.92	<u>5.63</u> 3.60	<u>41.98</u> 37.48	>230 возгон.	94

Таблица 72

Данные спектров ЯМР 1H соединений **63 а-в**, **66 а-в**, **68 а, б** и **69 а,б**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
63a	2.62 (3H, с, CH_3CO); 3.06 и 3.30 (3H+3H, оба с, CH_3NCH_3); 7.08 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 8.53 (1H, с, СН-триазол); 8.96 (1H, с, СН-пиримидин); 9.52 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
63б	2.48 (3H, с, CH_3 -триазол); 2.61 (3H, с, CH_3CO); 3.05 и 3.31 (3H+3H, оба с, CH_3NCH_3); 7.03 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 8.90 (1H, с, СН-пиримидин); 9.51 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
63в	2.61 (3H, с, CH_3CO); 3.09 и 3.33 (3H+3H, оба с, CH_3NCH_3); 7.11 (1H, д, СН-винил, $J=12$); 7.22-7.49 (5H, м, фенил); 8.92 (1H, с, СН-пиримидин); 9.54 (1H, д, СН-винил, $J=12$)
66a	3.09 (3H, с, CH_3); 8.11 (1H, д, СН-пиридин, $J=8$); 8.64 (1H, с, СН-триазол); 8.87 (1H, д, СН-пиридин, $J=8$); 9.72 (1H, с, СН-пиримидин)
66б	2.52 (3H, с, CH_3 -триазол); 3.06 (3H, с, CH_3); 8.09 (1H, д, СН-

	пиридин, $J=8$); 8.88 (1H, д, СН-пиридин, $J=8$); 9.74 (1H, с, СН-пиримидин)
66в	3.12 (3H, с, CH ₃); 7.28-7.57 (5H, м, фенил); 8.10 (1H, д, СН-пиридин, $J=8$); 8.92 (1H, д, СН-пиридин, $J=8$); 9.81 (1H, с, СН-пиримидин)
68а	3.04 (3H, с, CH ₃); 6.83 (1H, д, СН-пиразол, $J=4$); 7.92 (1H, д, СН-пиразол, $J=4$); 8.66 (1H, с, СН-триазол); 9.09 (1H, с, СН-пиримидин); 13.27 (1H, уш.с, NH)
68б	2.51 (3H, с, CH ₃ -триазол); 3.01 (3H, с, CH ₃); 6.81 (1H, д, СН-пиразол, $J=4$); 7.90 (1H, д, СН-пиразол, $J=4$); 13.29 (1H, уш.с, NH)
69а	7.51 (1H, д, СН-пиразол, $J=4$); 7.62 (1H, д, СН-пиридин, $J=8$); 8.29 (1H, д, СН-пиразол, $J=4$); 8.63 (1H, с, СН-триазол); 9.17 (1H, д, СН-пиридин, $J=8$); 9.82 (1H, с, СН-пиримидин);
69б	2.62 (3H, с, CH ₃); 7.44 (1H, д, СН-пиразол, $J=4$); 7.65 (1H, д, СН-пиридин, $J=8$); 8.26 (1H, д, СН-пиразол, $J=4$); 9.10 (1H, д, СН-пиридин, $J=8$); 9.69 (1H, с, СН-пиримидин);

Таблица 73

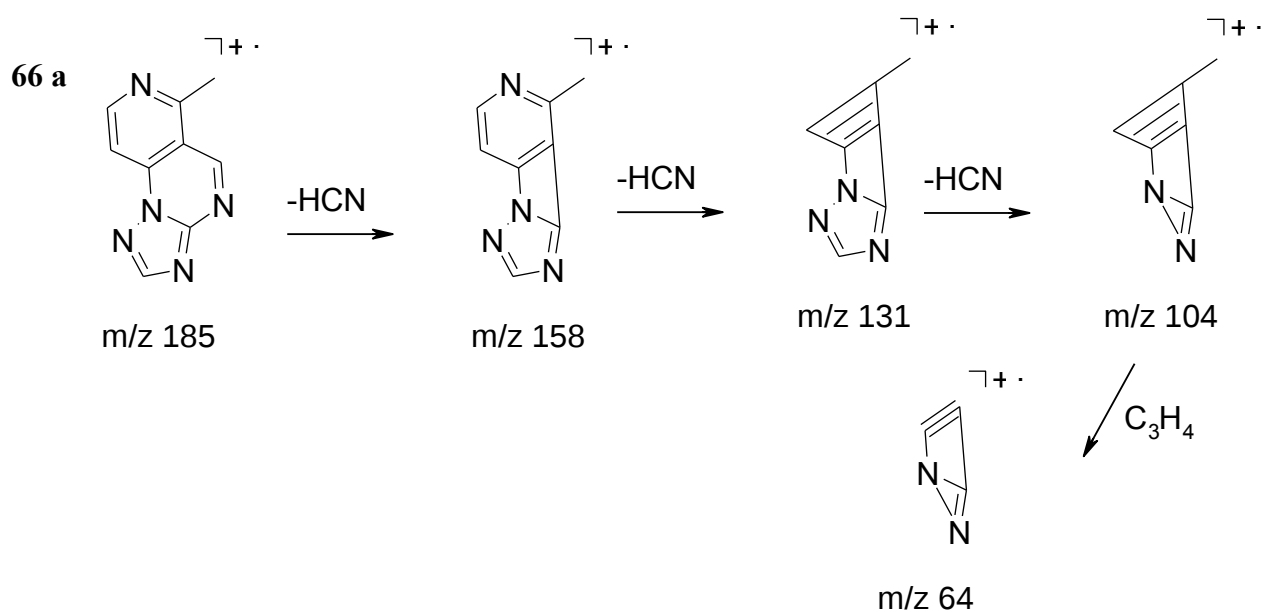
Масс-спектр соединения **66 а**

Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)ё
66а	185 (100); 170 (2); 159 (6); 158 (66); 143 (3); 131 (5); 130 (5); 118 (9); 105 (9); 104 (9); 88 (4); 77 (5); 76 (6); 75 (5); 64 (10); 63 (12); 62 (11)

На масс-спектрах снятых для веществ **63 а-в**, **66 а-в**, **68 а, б** и **69 а, б** присутствуют сигналы молекулярных ионов с $I_{\text{отн}}=100\%$. Предполагаемый путь фрагментации молекулярного иона пиазоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **66 а** приведен на схеме 55, пример этого масс-спектра представлен в приложении 64. Молекулярный ион **66 а**

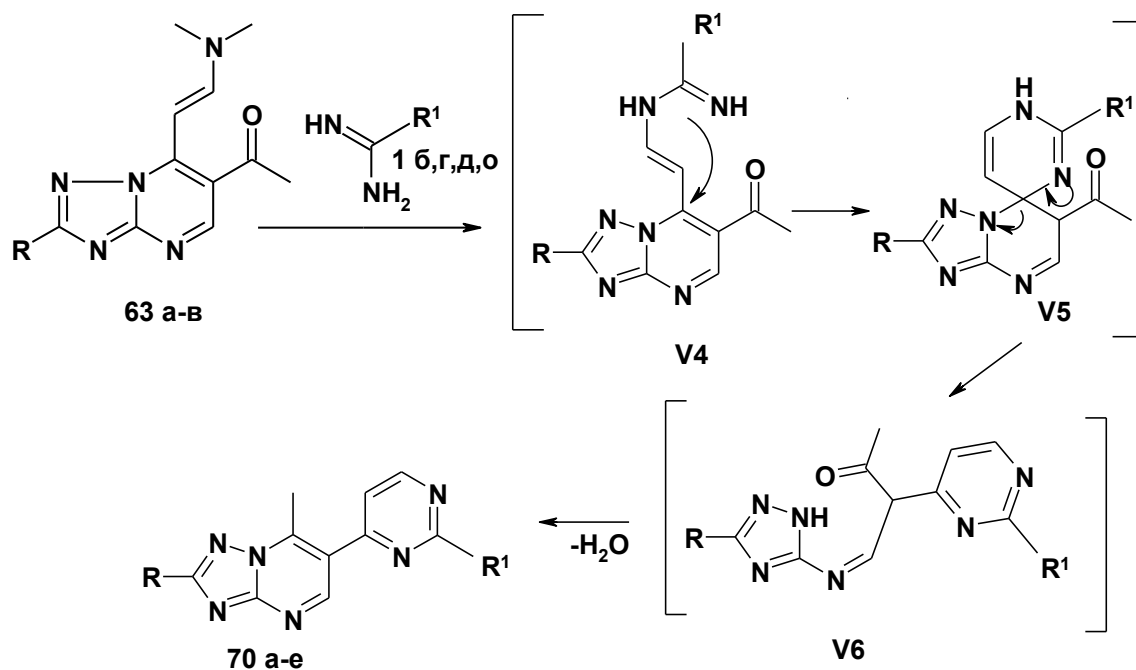
последовательно отщепляет три молекулы синильной кислоты, при этом разрушаются пиримидиновый, пиридиновый и триазольный циклы.

Схема 55



Аналогично гидразинолизу, при введении в реакцию с енаминами **63 а, б** амидинов или гуанидинов **1 б, г, д, о**, получались линейно связанные 2-R-7-метил-6-(2-R1-пиримидин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **70 а-е**.

Схема 56



70 а R=H, R¹=пирролидин-1-ил, **б** R=H, R¹=морфолин-4-ил, **в** R=H, R¹=4-метилхиназолин-2-амин, **г** R=Me, R¹=Ph, **д** R=Me, R¹= пирролидин-1-ил, **е** R=Ph, R¹=морфолин-4-ил

Предполагаемая схема процесса также включает в себя ANRORC-перегруппировку (схема 56). Предполагается, что образующийся на первом этапе енамидин **V4** в результате нуклеофильной атаки замыкается в спиро-дигидропиримидин **V5**, рециклизующийся далее через линейно связанный триазилилпиримидин **V6** в продукт реакции. ЯМР ¹H спектры 6-пиримидинилтриазолопиримидинов **70** содержат сигналы СН-протонов новообразованного пиримидинового цикла в виде двух дублетов при ~7.0 и ~8.4 м.д. На спектре ЯМР ¹³C, снятого для вещества **70 б**, присутствует характерный набор сигналов атомов углерода двух пиримидиновых циклов. Характеристики и спектральные данные соединений **70 а-е** приведены в таблицах 74-76. Примеры ЯМР ¹H спектра 6-пиримидинилтриазолопиримидина **70 а** и ЯМР ¹³C спектра **70 б** представлены в приложениях 65, 66.

Таблица 74

Характеристики соединений **70 а-е**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °C	Выход %
		C	H	N		
70а	C ₁₄ H ₁₇ N ₇	<u>60.02</u> 59.35	<u>6.00</u> 6.05	<u>34.75</u> 34.60	222-224	68
70б	C ₁₄ H ₁₇ N ₇ O	<u>55.83</u> 56.18	<u>5.68</u> 5.72	<u>32.60</u> 32.75	213-215	74
70в	C ₁₉ H ₁₇ N ₉	<u>60.96</u> 61.45	<u>4.67</u> 4.61	<u>34.14</u> 33.94	268-270	65
70г	C ₁₇ H ₁₆ N ₆	<u>66.70</u> 67.09	<u>5.35</u> 5.30	<u>27.69</u> 27.61	255-257	52
70д	C ₁₅ H ₁₉ N ₇	<u>61.03</u> 60.59	<u>6.39</u> 6.44	<u>32.79</u> 32.97	219-221	73
70е	C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O	<u>64.89</u> 64.33	<u>5.08</u> 5.13	<u>26.37</u> 26.26	237-239	87

Таблица 75

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **70 а-е**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
70а	2.02 (4Н, м, CH_2CH_2); 3.09 (3Н, с, CH_3); 3.58 (4Н, м, CH_2NCH_2); 6.93 (1Н, с, СН-пиримидин, $J=8$); 8.44 (1Н, д, СН-пиримидин, $J=12$); 8.54 (1Н, с, СН-триазол); 8.98 (1Н, с, СН-пиримидин)
70б	3.11 (3Н, с, CH_3); 3.72 (4Н, т, CH_2NCH_2); 3.80 (4Н, т, CH_2OCH_2); 6.91 (1Н, с, СН-пиримидин, $J=8$); 8.42 (1Н, д, СН-пиримидин, $J=8$); 8.55 (1Н, с, СН-триазол); 8.95 (1Н, с, СН-пиримидин)
70в	2.83 (3Н, с, CH_3 -хиназолил); 3.31 (3Н, с, CH_3 -триазолопиримидин); 7.50 (1Н, д, СН-пиримидин, $J=8$); 7.61-7.78 (4Н, м, бенз); 8.66 (1Н, с, СН-триазол); 8.74 (1Н, д, СН-пиримидин, $J=8$); 9.27 (1Н, с, СН-пиримидин); 10.18 (1Н, уш.с, NH)
70г	2.62 (3Н, с, CH_3); 3.12 (3Н, с, CH_3); 7.43 (3Н, м, фенил); 7.77 (1Н, д, СН-пиримидин, $J=8$); 8.48 (2Н, м, фенил); 8.96 (1Н, с, СН-пиримидин, $J=8$); 9.03 (1Н, с, СН-пиримидин)
70д	2.59 (3Н, с, CH_3); 2.00 (4Н, м, CH_2CH_2); 3.05 (3Н, с, CH_3); 3.55 (4Н, м, CH_2NCH_2); 6.98 (1Н, с, СН-пиримидин, $J=8$); 8.43 (1Н, д, СН-пиримидин, $J=12$); 8.99 (1Н, с, СН-пиримидин)
70е	3.13 (3Н, с, CH_3); 3.78 (4Н, т, CH_2NCH_2); 3.86 (4Н, т, CH_2OCH_2); 7.03 (1Н, с, СН-пиримидин, $J=8$); 7.21-7.47 (5Н, м, фенил); 8.44 (1Н, д, СН-пиримидин, $J=8$); 9.02 (1Н, с, СН-пиримидин)

Таблица 76

Данные спектра ЯМР ^{13}C соединения **70 б**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
------------	---

706	15.45 (1C, CH ₃), 43.95 (2C, CH ₂ NCH ₂), 66.01 (2C, CH ₂ OCH ₂); 110.38 (1C, CH-5-пиримидин); 120.82 (1C, C-6-триазолопиримидин); 147.72 (1C, CH-триазол); 154.32 (1C, C-узловой(триазолопиримидин)); 154.37 (1C, C-2-пиримидин); 156.23 (1C, C-4-триазолопиримидин); 159.01 (1C, C-7-триазолопиримидин); 160.59 (1C, CH-4-пиримидин); 161.25 (1C, C-6-пиримидин)
------------	--

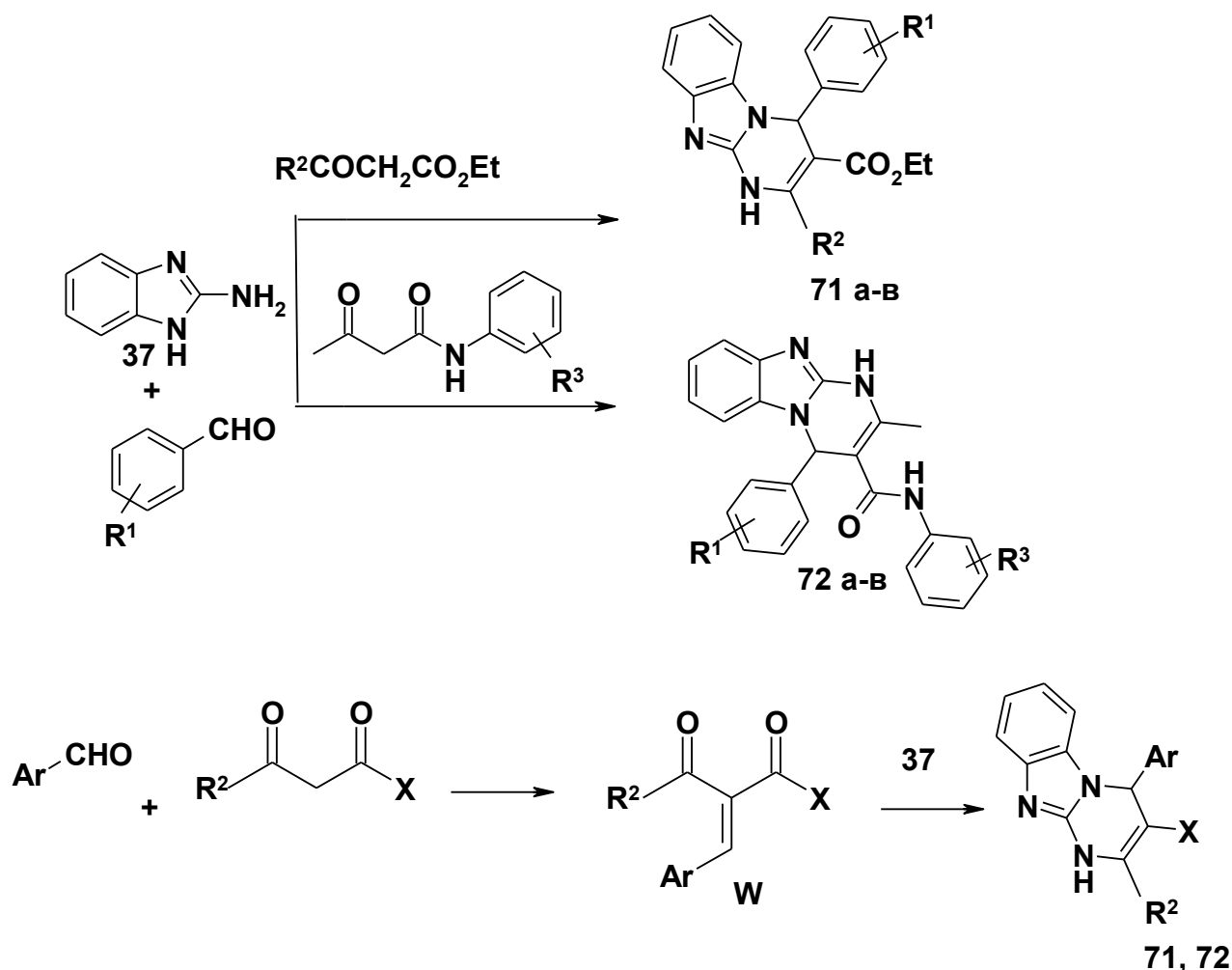
3.2 Трехкомпонентные реакции аминозолов с альдегидами и метиленактивными соединениями

Изученная на гетарилгуанидинах трехкомпонентная реакция с участием монокарбонильных и карбонильных метиленактивных соединений, успешно перенесена нами на 2-аминобензимидазол. Установлено, что кипячение в уксусной кислоте эквимольной смеси арилальдегида, аминобензимидазола и кетоэфиров приводит к 3-карбоэтокси-4-арил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинам **71 а-в** [144]. При использовании вместо эфиров ацетоацетанилидов получены 4-арил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксанилиды **72 а-в**. В данном случае оптимальные условия проведения реакции – кипячение в спирте с каталитическим количеством HCl.

Наиболее вероятным представляется механизм вышеперечисленных каскадных реакций, включающий на первой стадии образование продукта конденсации альдегида с дикарбонильным соединением **W** (схема 57), который далее взаимодействует с аминобензимидазолом. При трехкомпонентном взаимодействии аминобензимидазола альдегидов и ацетоуксусного эфира возможна параллельная двухкомпонентная циклизация эфира и аминобензимидазола. При взаимодействии ацетоацетамидов, данная реакция маловероятна, в виду низкой реакционной способности амидного карбонила,

что объясняет большие выходы соединений **69 а-в**, по сравнению с продуктами **68 а-в**.

Схема 57



71 а $R^2=Me$, $R^1=3-Cl$; **6** $R^2=Ph$, $R^1=4-MeO$; **в** $R^2=n-C_3H_7$, $R^1=H$

72 а $R^1=4-Me$, $R^3=4-F$; **6** $R^1=2,4-ди-MeO$, $R^3=H$; **в** $R^1=H$, $R^3=2-Me$

В ЯМР 1H спектрах соединений **71 а-в** и **72 а-в** присутствуют характерные сигналы СН-протонов дигидропиримидинового кольца в виде синглетов при ~6.5 м.д., а также сигналы амидных протонов при 9.0-9.6 м.д. и сигналы эндоциклических аминогрупп в более слабом поле (9.9-10.2 м.д.). В ЯМР ^{13}C спектре 1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилата **71 а** имеется характерный сигнал атома углерода карбоксильной группы (165.06 м.д.), а атом углерода C(4) дигидропиримидинового цикла проявляется при 55.39 м.д. Характеристики и спектральные данные 1,4-

дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинов **71 а-в** и **72 а-в** приведены в таблицах 77-79.

Таблица 77

Характеристики соединений **71 а-в**, **72 а-в**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
71а	$C_{20}H_{18}ClN_3O_2$	$\frac{65.13}{65.31}$	$\frac{5.01}{4.93}$	$\frac{11.54}{11.42}$	195-197	58
71б	$C_{26}H_{23}N_3O_3$	$\frac{73.59}{73.40}$	$\frac{5.49}{5.45}$	$\frac{9.81}{9.88}$	220-222	54
71в	$C_{22}H_{23}N_3O_2$	$\frac{73.48}{73.11}$	$\frac{6.52}{6.41}$	$\frac{11.71}{11.63}$	157-159	51
72а	$C_{26}H_{21}FN_4O$	$\frac{72.68}{72.80}$	$\frac{5.18}{5.13}$	$\frac{13.51}{13.58}$	245-247	65
72б	$C_{26}H_{24}N_4O_3$	$\frac{72.78}{72.89}$	$\frac{5.11}{5.19}$	$\frac{12.80}{12.72}$	270-271	60
72в	$C_{25}H_{22}N_4O$	$\frac{76.57}{76.12}$	$\frac{5.71}{5.62}$	$\frac{14.13}{14.20}$	247-249	87

Таблица 78

Данные спектров ЯМР 1H соединений **71 а-в** и **72 а-в**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
71а	1.22 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.48 (3H, с, CH_3); 4.10 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 6.44 (1H, с, СН-пиримидин); 6.90-7.40 (4H, м, аром); 10.80 (1H, с, NH)
71б	1.21 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 3.88 (3H, с, OCH_3); 4.16 (2H, кв, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 6.47 (1H, с, СН-пиримидин); 6.76-7.64 (13H, м, аром); 10.66 (1H, с, NH)
71в	1.12-1.29 (8 м, алифат.); 3.74 (2H, т, CH_2 , $J = 8$); 4.11 (2H, кв,

	OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 6.44 (1H, с, СН-пиримидин); 6.87-7.35 (5H, м, аром); 10.82 (1H, с, NH)
72a	2.18 (3H, с, CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3 -пиримидин); 6.58 (1H, с, СН-пиримидин); 6.80-7.62 (12H, м, аром); 9.54 (1H, с, NHCO); 10.12 (1H, с, NH-пиримидин)
72б	2.22 (3H, с, CH_3); 3.60 (3H, с, CH_3O); 3.72 (3H, с, CH_3O); 6.60 (1H, с, СН-пиримидин); 6.78-7.60 (12H, м, аром); 9.42 (1H, с, NHCO); 10.10 (1H, с, NH-пиримидин)
72в	1.93 (3H, с, CH_3); 2.30 (3H, с, CH_3); 6.56 (1H, с, СН-пиримидин); 6.72-7.36 (13H, м, аром); 8.96 (1H, с, NHCO); 10.10 (1H, с, NH-пиримидин)

Таблица 79

Данные спектра ЯМР ^{13}C соединения **70 б**

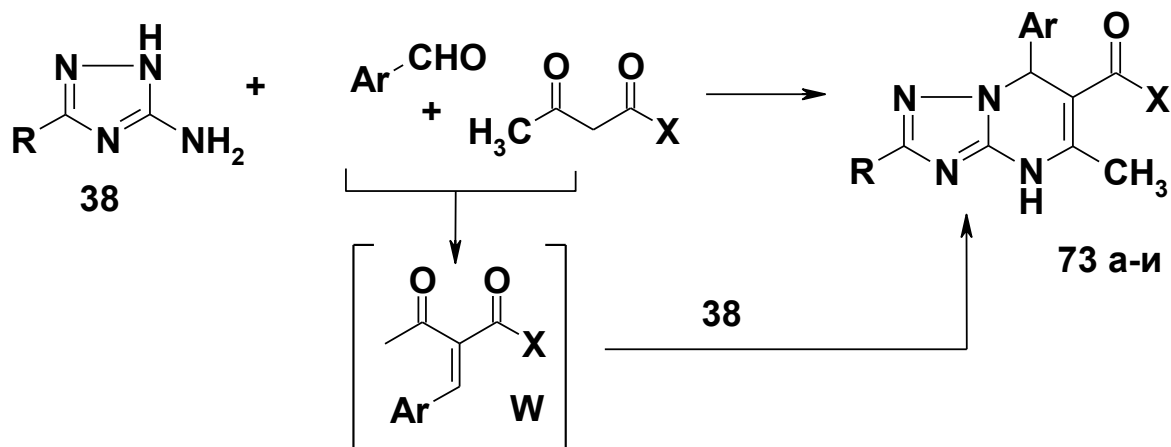
Соединение	δ , м.д., DMSO-d_6 , J , Гц
71б	14.06 (1C, CH_3CH_2), 18.72 (1C, CH_3), 55.39 (1C, СН-пиримидин); 59.49 (1C, CH_2O); 97.36 (1C, С-4-бензимидазопиримидин); 109.92 (1C, СН-бенз); 116.94 (1C, СН-бенз); 120.40 (1C, СН-бенз); 121.98 (1C, СН-бенз); 125.71 (1C, <i>o</i> -СН-фенил); 127.17 (1C, <i>n</i> -СН-фенил); 127.82 (1C, <i>o</i> -СН-фенил); 130.47 (1C, <i>м</i> -СН-фенил); 131.47 (1C, С-бенз(узловой)); 132.90 (1C, CCl -фенил); 142.30 (1C, С-бенз(узловой)); 144.46 (1C-фенил); 145.44 (1C, С-3-бензимидазопиримидин); 147.08 (1C, с-имидазопиримидин(узловой)); 165.06 (1C, COO)

Пример спектра ЯМР ^{13}C соединения **71 а** приведен в приложении 67.

Трехкомпонентные взаимодействия аминоазолов с альдегидами и 1,3-циклогександионами описаны в литературе [75,145,146]. В данной работе

изучалось взаимодействие с нециклическими β -дикарбонильными соединениями (дикетонами, кетоэфирами, ацетоацетанилидами). Оптимальными условиями проведения процесса является кипячение эквимольной смеси реагентов в диметилформамиде. Предполагаемая схема данной каскадной реакции, подобно взаимодействию на основе 2-амибензимидазола, включает в себя стадию образования промежуточных арилиденпроизводных **W** (схема 58).

Схема 58

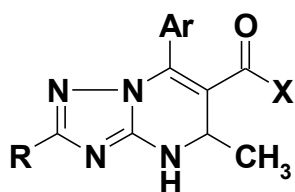
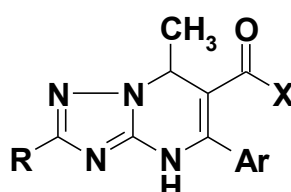
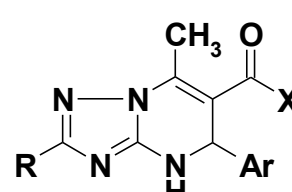


73 а-в X=Me, **г-е** X=Oet, **ж** X=PhNH, **з** X=4-MeOC₆H₄NH, **и** X=Ph

73 а,г,ж,и Ar=Ph, **73 б,д,з** Ar=4-MeOC₆H₄, **73 в,е** Ar=4-ClC₆H₄, **73 а,б,г,д,и** R=H,

73 в,е,ж,з R=Me

В спектрах ЯМР ¹H веществ **73 а-и**, также как и в спектрах соединений **71 а-в** и **72 а-в**, присутствует синглетный сигнал СН-протона дигидропиримидинового цикла (δ =6.25-6.40 м.д.), что позволяет приписать им структуру 6-R-5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Для других возможных структур **73 I**, **73 II** и **73 III** должно наблюдаться расщепление СН-протона на метильной и NH-группе.

**73 I****73 II****73 III**

Характеристики и спектральные данные соединений **73 а-и** приведены в таблицах 80, 81.

Таблица 80

Характеристики соединений **73 а-и**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
73а	$C_{14}H_{14}N_4O$	<u>65.72</u> 66.13	<u>5.50</u> 5.55	<u>22.05</u> 22.03	224-226	60
73б	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	<u>63.49</u> 63.37	<u>5.72</u> 5.67	<u>19.71</u> 19.71	239-241	65
73в	$C_{15}H_{15}ClN_4O_2$	<u>59.96</u> 59.51	<u>4.93</u> 4.99	<u>18.66</u> 18.50	232-234	69
73г	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	<u>63.85</u> 63.37	<u>5.72</u> 5.67	<u>19.88</u> 19.71	188-190	57
73д	$C_{16}H_{18}N_4O_3$	<u>61.03</u> 61.14	<u>5.82</u> 5.77	<u>17.67</u> 17.82	203-204	52
73е	$C_{16}H_{17}ClN_4O_2$	<u>57.99</u> 57.75	<u>5.10</u> 5.15	<u>16.72</u> 16.84	198-200	58
73ж	$C_{20}H_{19}N_5O$	<u>70.14</u> 69.55	<u>5.49</u> 5.54	<u>20.21</u> 20.28	277-275	74
73з	$C_{22}H_{23}N_5O_3$	<u>64.00</u> 65.17	<u>5.79</u> 5.72	<u>17.35</u> 17.27	291-293	83
73и	$C_{19}H_{16}N_4O$	<u>72.84</u> 72.14	<u>5.16</u> 5.10	<u>17.53</u> 17.71	200-202	50

Таблица 81

Данные спектров ЯМР 1H соединений **73 а-и**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J, Гц
73а	2.09 (3H, с, CH_3CO); 2.43 (3H, с, CH_3); 6.40 (1H, с, СН-пиримидин); 6.82-6.98 (3H, м, аром); 7.17-7.26 (2H, м, аром); 7.63 (1H, с, СН-триазол); 10.65 (1H, с, NH)

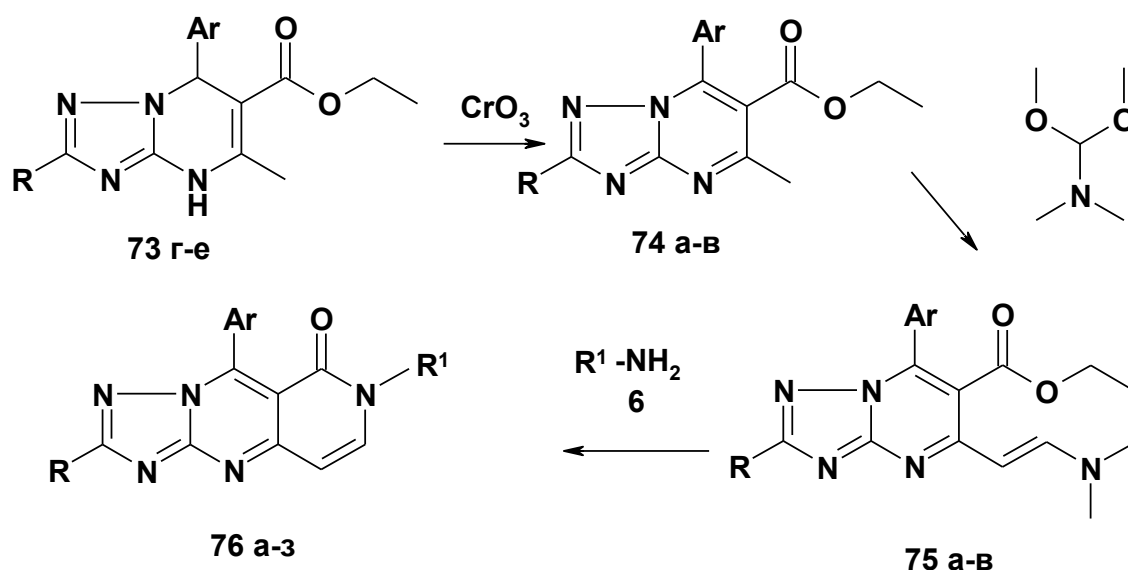
73б	2.10 (3H, с, CH ₃ CO); 2.44 (3H, с, CH ₃); 3.71 (3H, с, CH ₃ O); 6.42 (1H, с, СН-пиримидин); 6.85 (2H, д, аром, $J = 7.8$); 7.23 (2H, д, аром, $J = 7.8$); 7.62 (1H, с, СН-триазол); 10.67 (1H, с, NH)
73в	2.07 (3H, с, CH ₃); 2.12 (3H, с, CH ₃ CO); 2.45 (3H, с, CH ₃); 3.71 (3H, с, CH ₃ O); 6.46 (1H, с, СН-пиримидин); 6.94 (2H, д, аром, $J = 7.8$); 7.31 (2H, д, аром, $J = 7.8$); 10.68 (1H, с, NH)
73г	1.09 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 2.42 (3H, с, CH ₃); 3.98 (2H, кв, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 6.25 (1H, с, СН-пиримидин); 7.16-7.30 (5H, м, аром); 7.61 (1H, с, СН-триазол); 10.62 (1H, с, NH)
73д	1.10 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 2.41 (3H, с, CH ₃); 3.72 (3H, с, CH ₃ O); 4.02 (2H, кв, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 6.28 (1H, с, СН-пиримидин); 6.74 (2H, д, аром, $J = 7.8$); 7.22 (2H, д, аром, $J = 7.8$); 7.63 (1H, с, СН-триазол); 10.64 (1H, с, NH)
73е	1.11 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 2.11 (3H, с, CH ₃); 2.43 (3H, с, CH ₃); 4.05 (2H, кв, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.1$); 6.51 (1H, с, СН-пиримидин); 6.88 (2H, д, аром, $J = 7.8$); 7.31 (2H, д, аром, $J = 7.8$); 7.63 (1H, с, СН-триазол); 10.65 (1H, с, NH)
73ж	2.07 (3H, с, CH ₃); 2.49 (3H, с, CH ₃); 6.51 (1H, с, СН-пиримидин); 6.82-7.31 (10H, м, аром); 7.63 (1H, с, СН-триазол); 9.52 (1H, с, NHCO); 10.65 (1H, с, NH)
73з	2.06 (3H, с, CH ₃); 2.48 (3H, с, CH ₃); 6.50 (1H, с, СН-пиримидин); 6.80-6.91 (4H, м, аром); 7.21-7.33 (4H, м, аром); 7.60 (1H, с, СН-триазол); 9.51 (1H, с, NHCO); 10.67 (1H, с, NH)
73и	1.82 (3H, с, CH ₃); 6.37 (1H, с, СН-пиримидин); 7.11-7.53 (10H, м, арил); 7.64 (1H, с, СН-триазол); 10.62 (1H, с, NH-триазол)

Пример ЯМР ¹H спектра 6-ацетил-5-метил-7-(4-метоксифенил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **73 б** приведен в приложении 68.

3.2.1 Аннелирование пиридинового цикла к 2-R-5-метил-6-карбоэтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинам

В рамках разработки методов синтеза новых гетероциклических систем нами установлено, что окисление дигидропиримидинов **73 г-е** трехокисью хрома в уксусной кислоте (схема 59) с высокими выходами приводит к ароматизированным 2-R-5-метил-6-карбоэтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинам **74 а-в** [147,148]. ЯМР ^1H -спектры веществ **74 а-в** характеризуются отсутствием NH- и CH-протонов дигидропиримидинового цикла.

Схема 59



74, 75 а $\text{R}=\text{H}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, **74, 75 б** $\text{R}=\text{H}$, $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, **74, 75 в** $\text{R}=\text{Me}$, $\text{Ar}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, **76 а** $\text{R}=\text{H}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}^1=\text{H}$, **б** $\text{R}=\text{Me}$, $\text{Ar}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{H}$, **в** $\text{R}=\text{H}$, $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{Me}$, **г** $\text{R}=\text{H}$, $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{Ph}$, **д** $\text{R}=\text{Me}$, $\text{Ar}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{HOCH}_2\text{CH}_2$, **е** $\text{R}=\text{H}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}^1=\beta\text{-Pyr}$, **ж** $\text{R}=\text{H}$, $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{морфолин-4-илCH}_2\text{CH}_2$, **з** $\text{R}=\text{H}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}^1=\text{PhCH}_2\text{CH}_2$

Данный подход к синтезу 5-метил-6-карбоэтокситриазолопиримидинов, несмотря на умеренные выходы (50-59%), отличается доступностью исходных соединений. Наличие в пиримидиновом цикле расположенных рядом метильной и сложноэфирных групп, позволяет рассматривать эти соединения как перспективные реагенты для построения пиридиновой системы.

Найдено, что взаимодействие 4-метил-5-карбоэтокси-7-арилтриазолопиримидинов **74 а-в** с диметилацеталем диметилформамида, хотя и несколько медленнее, чем для 7-метильных аналогов **43 г-з**, описанных выше, приводит к 2-R-5-[(E)-2-диметиламино-винил]-6-карбоэтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинам **75 а-в**. В ЯМР ^1H спектрах соединений **75 а-в** имеется характерный набор сигналов протонов винильного фрагмента в виде двух дублетов и сигналы протонов диметиламиногруппы. Обработка триазолопиримидинов **75 а-в** аммиаком или первичными аминами **6** в кипящей уксусной кислоте позволяет синтезировать новый класс трициклических 2-R-9-арил-7-R¹-пиридо[4,3-d][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-8(7H)-онов **76 а-з**. В спектрах ЯМР ^1H этих трициклических соединений наблюдаются два сигнала протонов пиридинового цикла в виде дублетов при ~6,5 и ~7,8 м.д. и сигналы протонов фрагментов первичных аминов. Характеристики и спектральные данные 9-арилпиридотриазолопиримидинов **76 а-з** приведены в таблицах 81, 82.

Таблица 82

Характеристики соединений **74 а-в**, **75 а-в**, **76 а-з**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
74а	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	$\frac{64.32}{63.82}$	$\frac{5.08}{5.00}$	$\frac{20.11}{19.85}$	105-107	59
74б	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$	$\frac{62.54}{61.53}$	$\frac{5.11}{5.16}$	$\frac{19.72}{19.94}$	118-120	52
74в	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$	$\frac{59.49}{58.10}$	$\frac{4.63}{4.57}$	$\frac{16.79}{16.94}$	127-131	50
75а	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$	$\frac{63.85}{63.37}$	$\frac{5.71}{5.68}$	$\frac{20.81}{20.76}$	158-160	68
75б	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$	$\frac{62.56}{62.11}$	$\frac{5.68}{5.76}$	$\frac{19.22}{19.06}$	162-164	71
75в	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$	$\frac{59.90}{59.14}$	$\frac{5.23}{5.22}$	$\frac{18.04}{18.15}$	178-180	58
76а	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$	$\frac{64.02}{63.87}$	$\frac{3.49}{3.45}$	$\frac{26.51}{26.60}$	298-300	64

76б	$C_{14}H_8ClN_5O$	<u>56.00</u> 56.48	<u>2.74</u> 2.71	<u>23.39</u> 23.52	>300	73
76в	$C_{16}H_{13}N_5O_2$	<u>62.88</u> 62.53	<u>4.19</u> 4.26	<u>22.58</u> 22.79	235-237	70
76г	$C_{21}H_{15}N_5O_2$	<u>67.73</u> 68.28	<u>4.12</u> 4.09	<u>18.91</u> 18.96	228-230	75
76д	$C_{17}H_{14}ClN_5O_2$	<u>56.87</u> 57.39	<u>3.93</u> 3.97	<u>19.75</u> 19.68	150-152	81
76е	$C_{19}H_{12}N_6O$	<u>66.84</u> 67.05	<u>3.48</u> 3.55	<u>24.78</u> 24.69	271-273	58
76ж	$C_{21}H_{22}N_6O_3$	<u>62.70</u> 62.06	<u>5.41</u> 5.46	<u>20.59</u> 20.68	180-182	74
76з	$C_{22}H_{17}N_5O$	<u>72.50</u> 71.92	<u>4.61</u> 4.66	<u>18.99</u> 19.06	201-203	86

Таблица 83

Данные спектров ЯМР 1H соединений **74 а-в**, **75 а-в**, **76 а-з**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
74а	1.30 (3H, т, CH_2CH_3 , $J=9$); 2.68 (3H, с, CH_3); 4.18 (2H, кв, CH_2CH_3 , $J=9$); 7.45-7.62 (5H, м., аром.); 8.53 (1H, с, триазол)
74б	1.30 (3H, т, CH_2CH_3 , $J=9$); 2.67 (3H, с, CH_3); 3.91 (3H, с, OCH_3); 4.16 (2H, кв, CH_2CH_3 , $J=9$); 7.12 (2H, д, аром., $J=8$); 7.54 (2H, д, аром., $J=8$); 8.53 (1H, с., триазол)
74в	1.31 (3H, т, CH_2CH_3 , $J=9$); 2.48 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, CH_3); 4.18 (2H, кв, CH_2CH_3 , $J=9$); 7.17 (2H, д, аром., $J=8$); 7.55 (2H, д, аром., $J=8$); 8.51 (1H, с., триазол)
75а	1.30 (3H, т, CH_2CH_3 , $J=9$); 2.88 и 3.10 (3H+3H, оба с, $N(CH_3)_2$); 4.18 (2H, кв, CH_2CH_3 , $J=9$); 5.10 (1H, д, СН-винил); 7.43-7.60 (5H, м, аром.); 8.11 (1H, д, СН-винил); 8.28 (1H, с, триазол)
75б	1.31 (3H, т, CH_2CH_3 , $J=9$); 2.87 и 3.10 (3H+3H, оба с, $N(CH_3)_2$); 3.90 (3H, с, OCH_3); 4.16 (2H, кв, CH_2CH_3 , $J=9$); 5.09 (1H, д, СН-винил);

	7.10 (2H, д, аром., $J=8$); 7.51 (2H, д, аром., $J=8$); 8.10 (1H, д, СН-винил); 8,53 (1H, с, триазол)
75в	1.32 (3H, т, CH_2CH_3 , $J=9$); 2.47 (3H, с, CH_3); 2.88 и 3.11 (3H+3H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.18 (2H, кв, CH_2CH_3 , $J=9$); 5.12 (1H, д, СН-винил); 7.19 (2H, д, аром., $J=8$); 7.61 (2H, д, аром., $J=8$); 8.12 (1H, д, СН-винил); 8,52 (1H, с, триазол)
76а	6.69 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 7.48-7.61 (5H, м, аром.); 7.70 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 8.48 (1H, с., триазол); 12.30 (1H, уш.с, NH)
76б	2.59 (3H, с, CH_3); 6.71 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 7.21 (2H, д, аром., $J=8$); 7.69 (2H, д, аром., $J=8$); 7.71 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 12.31 (1H, уш.с, NH)
76в	3.58 (3H, с, CH_3); 6.71 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 3.96 (3H, с, OCH_3); 7.19 (2H, д, аром., $J=8$); 7.61 (2H, д, аром., $J=8$); 7.70 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 8.46 (1H, с., триазол)
76г	3.95 (3H, с, OCH_3); 6.74 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 7.22 (2H, д, аром., $J=8$); 7.26-57 (7H, м, аром.); 7.72 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 8.60 (1H, с., триазол)
76д	3.54 (3H, с, CH_3); 3.71 (2H, т, CH_2 , $J=10$); 4.22 (2H, м, CH_2); 5.68 (1H, т, OH); 6.72 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 7.20 (2H, д, аром., $J=8$); 7.64 (2H, д, аром., $J=8$); 7.68 (1H, д, Н пирид., $J=7$)
76е	6.71 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 7.49-7.67 (6H, м, аром.+СН-β-пиридин)); 7.73 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 8.51 (1H, д, $J=8$); 8.62 (1H, с., триазол); 8.70 (1H, д, $J=8$); 9.32 (1H, д, $J=7.5$);
76ж	2.45 (4H, т, CH_2NCH_2 , $J=10$); 2.53 (2H, м, CH_2N); 3.54 (4H, т, CH_2OCH_2 , $J=10$); 3.90 (3H, с, OCH_3); 3.93 (2H, т, CH_2 , $J=10$); 6,69 (1H, д., Н пирид., $J=7$), 7.20 (2H, д, аром., $J=8$); 7.61 (2H, д, аром., $J=8$); 7.70 (1H, д., Н пирид., $J=7$)
76з	2.87 (2H, т, CH_2 , $J=16$); 4.14 (2H, т, CH_2 , $J=16$); 6.63 (1H, д, Н пирид., $J=7$); 7.18-7.31 (5H, м, аром.); 7.49-7.58 (5H, м, аром.); 7.82

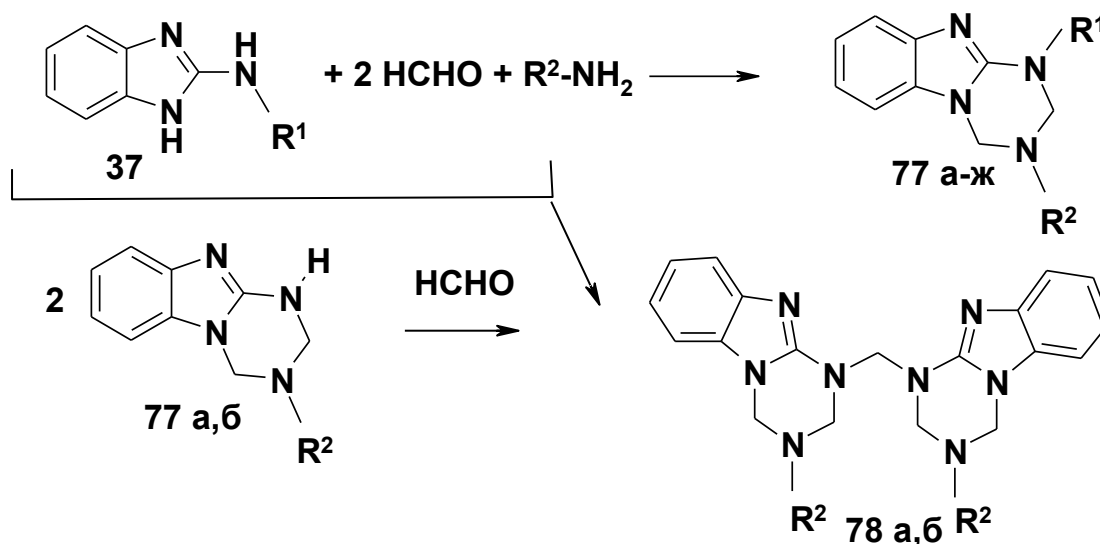
(1H, д, Н пирид., $J=7$); 8.56 (1H, с., триазол)

Пример ЯМР ^1H спектра пиридо[4,3-d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-8(7H)-она **76** з приведен в приложении 69.

3.3 Аннелирование триазинового цикла к аминоазолам

Трехкомпонентный подход к синтезу триазиновых систем, на основе конденсации с первичными аминами и формальдегидом, распространен нами на 2-аминобензимидазол.

Схема 60



77a $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{PhCH}_2$, **б** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; **в** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{PhCH}_2$; **г** $R^1 = \text{PhCH}_2$, $R^2 = \text{PhCH}_2$; **д** $R^1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2$, $R^2 = \text{PhCH}_2$, **е** $R^1 = \beta\text{-PyrCH}_2$, $R^2 = \text{PhCH}_2$, **ж** $R^1 = \beta\text{-PyrCH}_2$, $R^2 = \text{морфолин-4-илCH}_2\text{CH}_2$

78 a $R^2 = \text{PhCH}_2$, **б** $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

Установлено, что оптимальным условием для данной каскадной реакции является кипячение реагентов в диоксане в соотношении 1 : 2 : 1. В результате с выходом 50-70% образуются производные новой трициклической системы – 1- R^1 -3- R^2 -1,2,3,4-тетрагидро[1,3,5]триазино[1,2-a]бензимидазолы **77 а-ж** (схема 60) [149,150].

В случае незамещенного аминокбензимидазола наблюдалось образование побочных продуктов 1-[(3,4-дигидро-3-метил[1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазол-1(2Н)-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил[1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолов **78 а, б**, которые образуются за счет сшивки по атому азота N1 тетрагидротриазинового цикла 2-х молекул **77 а, б** формальдегидом. В спектрах ЯМР ^1H соединений **78 а, б**, по сравнению с соединениями **77 а, б**, вместо синглетного сигнала протона эндоциклической аминогруппы ($\delta=5,35$, м.д.) имеется синглет метиленового звена ($\delta=5.05-5.06$ м.д.). На спектре ЯМР ^{13}C бис-продукта **78 б** атом углерода метиленового звена дает сигнал при 58.82 м.д., характерный для данного бис-построения. Применение избытка формалина (мольное соотношение реагентов 1 : 3 : 1), как и следовало ожидать, приводило к смещению равновесия в сторону образования продуктов **78 а, б**, которые были выделены с выходом 80%. Вещества **78 а, б** были также получены с почти количественным выходами из соединений **77 а, б**, при непродолжительном кипячении их с эквимольным количеством формалина в диоксане. Попытка распространить эту реакцию на 3-аминотриазолы и 3-аминопиразолы привела к образованию трудноразделяемой сложной смеси веществ. Характеристики и спектральные данные тетрагидро[1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолы **77 а-ж** и **78 а, б** приведены в таблицах 84, 85.

Таблица 84

Характеристики соединений **77 а-ж, 78 а, б**

Соединение	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Т пл., °С	Выход %
		С	Н	N		
77а	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4$	$\frac{72.83}{72.70}$	$\frac{6.13}{6.10}$	$\frac{21.12}{21.20}$	122-124	56
77б	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$	$\frac{62.74}{62.05}$	$\frac{6.90}{6.94}$	$\frac{24.15}{24.12}$	108-110	50
77в	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4$	$\frac{77.73}{77.62}$	$\frac{5.88}{5.92}$	$\frac{16.32}{16.46}$	131-133	59
77г	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4$	$\frac{88.14}{77.94}$	$\frac{6.16}{6.26}$	$\frac{15.95}{15.81}$	104-106	71

77д	$C_{24}H_{24}N_4$	$\frac{78.39}{78.23}$	$\frac{6.43}{6.57}$	$\frac{15.12}{15.20}$	119-121	63
77е	$C_{22}H_{21}N_5$	$\frac{73.92}{74.34}$	$\frac{6.02}{5.96}$	$\frac{19.63}{19.70}$	158-160	65
77ж	$C_{21}H_{26}N_6O$	$\frac{66.11}{66.64}$	$\frac{7.00}{6.92}$	$\frac{22.29}{22.20}$	134-136	60
78а	$C_{33}H_{32}N_8$	$\frac{73.39}{73.31}$	$\frac{6.11}{5.97}$	$\frac{20.83}{20.72}$	>300	95
78б	$C_{25}H_{32}N_8O_2$	$\frac{62.94}{63.01}$	$\frac{6.71}{6.77}$	$\frac{23.62}{23.51}$	>300	96

Таблица 85

Данные спектров ЯМР 1H соединений **77 а-ж, 78 а,б**

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J , Гц
77а	2.85 (2H, с, CH_2Ph); 4.86 (2H, с, CH_2 -триазин); 4.95 (2H, с, CH_2 -триазин); 5.35 (1H, с, NH); 6.80-7.35 (9H, м, аром.)
77б	2.82 (2H, т, CH_2 , $J=8$); 3.17 (3H, с, CH_3O); 3.52 (2H, т, CH_2O , $J=8$); 4.84 (2H, с, CH_2 -триазин); 4.92 (2H, с, CH_2 -триазин); 5.33 (1H, с, NH); 6.79 (1H, т, бенз, $J=7.8$); 7.05-7.09 (1H, м, бенз); 7.28-7.33 (2H, м, бенз)
77в	3.75 (2H, с, CH_2Ph); 4.88 (2H, с, CH_2 -триазин); 5.15 (2H, с, CH_2 -триазин); 6.85-7.38 (14H, м, аром.)
77г	3.70 (2H, с, CH_2Ph); 4.25 (2H, с, CH_2Ph) 4.75 (2H, с, CH_2 -триазин); 5.10 (2H, с, CH_2 -триазин); 6.90-7.39 (14H, м, аром.)
77д	2.91 (2H, т, CH_2CH_2Ph); 3.67 (2H, с, CH_2Ph); 4.12 (2H, т, CH_2CH_2Ph); 4.83 (2H, с, CH_2 -триазин); 4.94 (2H, с, CH_2 -триазин); 6.85-7.35 (9H, м, аром.)
77е	3.74 (2H, с, CH_2Ph); 4.39 (2H, с, CH_2); 4.81 (2H, с, CH_2 -триазин); 5.14 (2H, с, CH_2 -триазин); 6.82 (1H, т, бенз, $J=7.8$); 7.08-7.13 (1H, м,

	бенз); 7.29-7.39 (3H, м, 2CH-бенз+CH-пиридин); 7.87 (1H, д, CH-пиридин, $J=8$); 8.41 (1H, д, CH-пиридин, $J=8$); 8.66 (1H, д, CH-пиридин, $J=7.8$)
77ж	2.37 (4H, т, CH ₂ NCH ₂ -морфолин); 2.53 (2H, т, CH ₂ <u>CH</u> ₂ -морфолин); 2.81 (2H, т, <u>CH</u> ₂ CH ₂ -морфолин); 3.53 (4H, т, CH ₂ OCH ₂ -морфолин); 4.80 (2H, с, CH ₂ -триазин); 5.13 (2H, с, CH ₂ -триазин); 6.80 (1H, т, бенз, $J=7.8$); 7.07-7.12 (1H, м, бенз); 7.26-7.37 (3H, м, 2CH-бенз+CH-пиридин); 7.88 (1H, д, CH-пиридин, $J=8$); 8.40 (1H, д, CH-пиридин, $J=8$); 8.63 (1H, д, CH-пиридин, $J=7.8$)
78a	3,72 (4H, с, CH ₂ Ph+CH ₂ Ph); 5.06 (2H, с, NCH ₂ N); 4.90 (4H, с, CH ₂ -триазин+CH ₂ -триазин); 4.98 (4H, с, CH ₂ -триазин+CH ₂ -триазин); 6.85-7.38 (18H, м, аром.)
78б	2.80 (4H, т, CH ₂ +CH ₂ , $J=8$); 3.18 (6H, с, 2CH ₃ O); 3.50 (4H, т, CH ₂ O+CH ₂ O, $J=8$); 5.05 (2H, с, NCH ₂ N); 4.91 (4H, с, CH ₂ -триазин+CH ₂ -триазин); 4.95 (4H, с, CH ₂ -триазин+CH ₂ -триазин); 6.82-7.34 (18H, м, аром.)

ГЛАВА 4. Направления практического использования полученных соединений

4.1 Результаты биологического скрининга

Одним из этапов создания лекарственных препаратов является биологический скрининг, позволяющий выявить перспективные вещества для дальнейших исследований [151]. До настоящего времени в качестве мишени для определения фармакологической активности рассматривались ткани, органы, патогенные микроорганизмы, рецепторы и т.п. В последние годы, в связи с картированием генома человека, установлены гены обеспечивающие экспрессию различных ферментов, среди которых на долю киназ приходится более 20% [152]. Согласно общепринятой классификации все эукариотические протеинкиназы разделены на две большие группы: типичные (ePK) и атипичные (aPK), которые в свою очередь подразделяются на семейства в зависимости от подобия аминокислотных последовательностей активных центров [153]. Геном человека содержит более 500 комплементов протеинкиназ, которые переносят γ -фосфатные остатки АТФ на гидроксильные группы субстратных фрагментов аминокислот серина, треонина или тирозина [154], на рисунке 2 приведено приблизительное «древо» киназома человека. Нарушения нормального протекания процессов фосфорилирования обуславливает многие патологии, например, онкологические, воспалительные, кардиоваскулярные заболевания, различные формы диабета и др. [155]. Поэтому поиск новых ингибиторов протеинкиназ рассматривается как наиболее перспективное направление создания новых лекарственных средств. К настоящему времени существует весьма незначительное количество введенных в клиническую практику лекарственных препаратов ингибирующих протеинкиназы, которые применяются для лечения различных заболеваний (противоопухолевые, противовоспалительные средства).

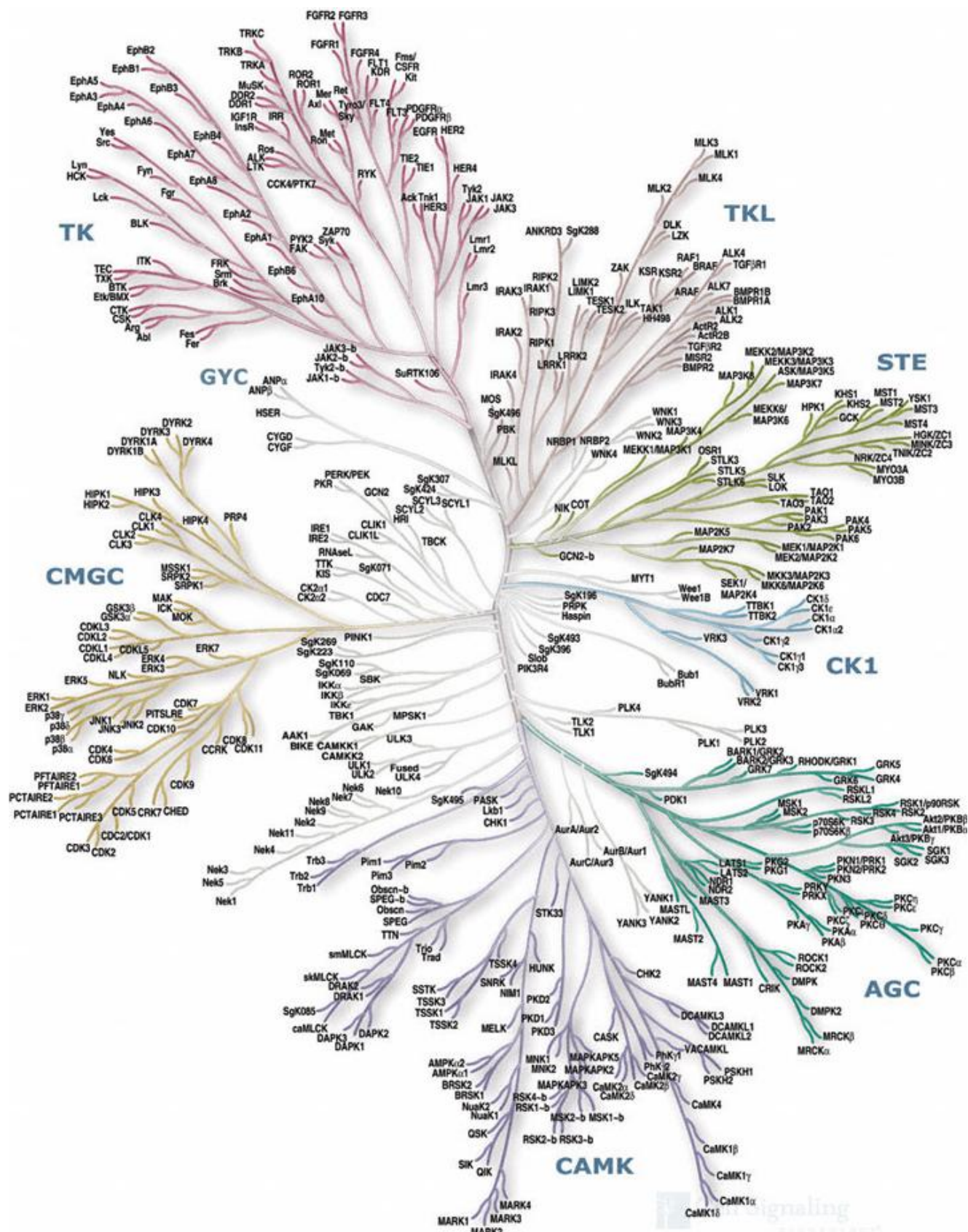
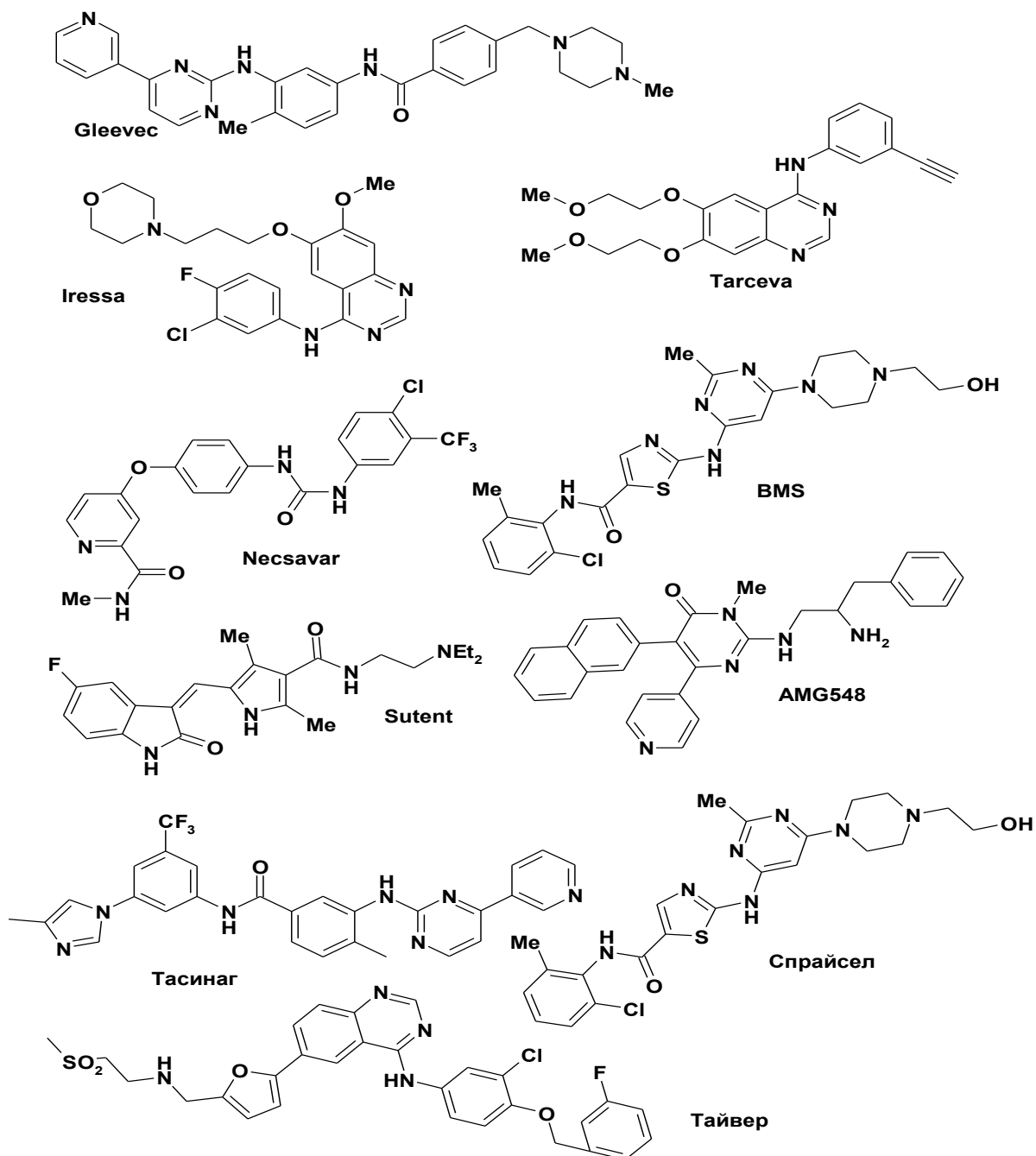


Рис 2 Кином человека.

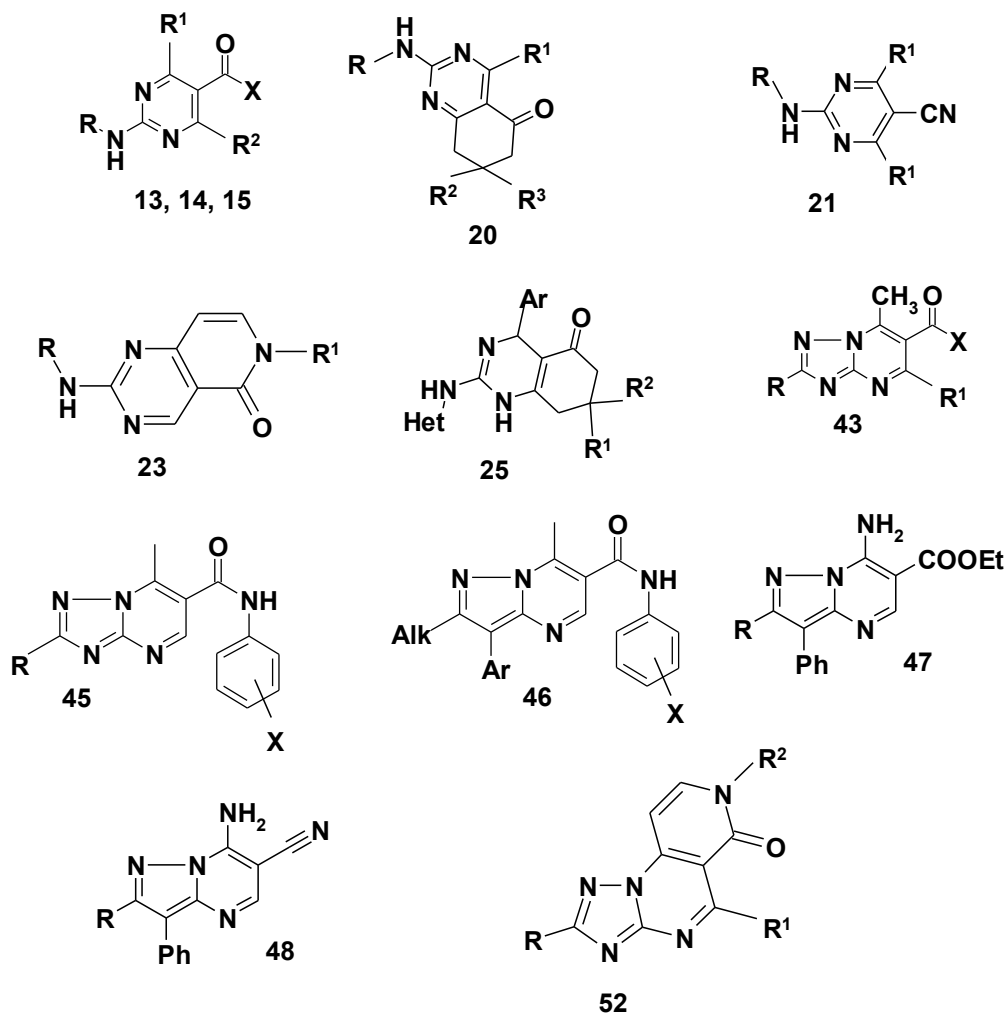
Все они представляют собой азагетероциклические соединения, в большинстве из которых содержится пиримидиновый фрагмент:



Следует отметить, что данные препараты выпускаются всего в 4-х странах мира: Швейцария, Великобритания, США и Россия.

Ключевой проблемой при выборе ферментного ингибитора для терапевтического применения является возможно более строгое соответствие его структуры ферменту-мишени. Одним из направлений решений проблемы повышения селективности действия ингибиторов протеинкиназ является скрининг, основанный на анализе базовых карбо- и гетероциклических матриц [156,157]. Данный подход получил название структурно-ориентированного поиска лекарственных средств (fragment-based drug discovery (FBDD) [158-167].

На этом основании нами была произведена выборка структур синтезированных в данной работе аминоазагетероциклов, на основе которой произведен целенаправленный поиск новых ингибиторов протеинкиназ [168]:



В качестве модельных объектов для тестирования синтезированных соединений на ингибирование ферментной активности были выбраны следующие серин-треониновые киназы: Aurora A, JNK3, p38alpha, PIM1, CSK а также тирозиновые киназы PDGFR-alpha, VEGFR2, IRAC4, EphA2, TRKA, BTK.

Ингибирующая активность определялась методом иммуноферментного анализа – ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), для которого единственным ограничением является достаточная растворимость образцов.

Реакцию по определению киназной активности проводили в полипропиленовых планшетах (Costar, 3363) в реакционном буфере (20 мМ HEPES, pH 7.5, 15 мМ $MgCl_2$, 2 мМ DTT, 0.2 мМ Na_3VO_4 , 0.005% Triton X-100) в течение 60 минут при 30°C и интенсивном перемешивании. Конечная концентрация компонентов реакции: 0.05 мкг/мл соответствующей киназы, 5 нМ биотинилированный субстрат Histon H3 (1-21) (Anaspec, 61702), 150 мкМ АТР (Sigma, A6419), 10 мкМ анализируемое соединение, 5% ДМСО.

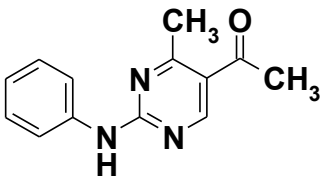
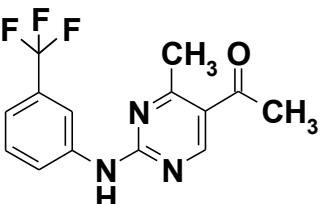
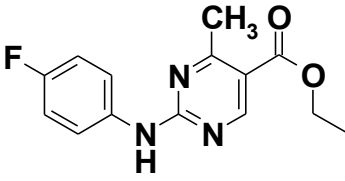
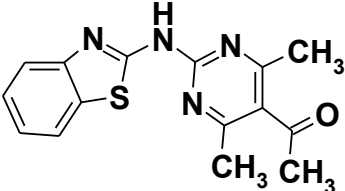
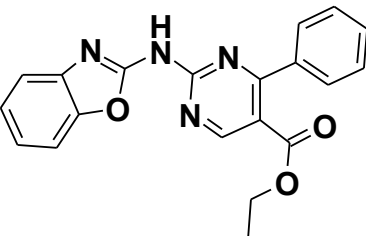
Ферментативную реакцию останавливали буфером, содержащим 20 мМ HEPES (Sigma, H4034), pH 7.5 и 150 мМ EDTA (Sigma, E5513).

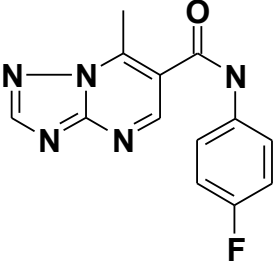
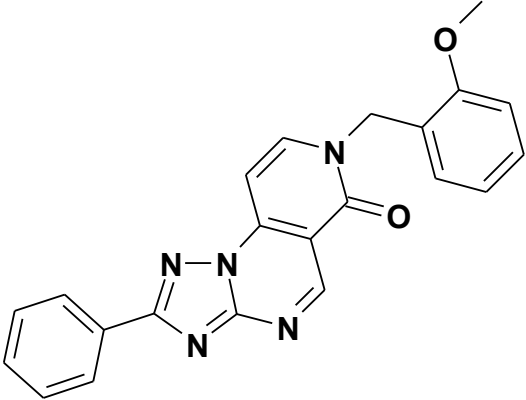
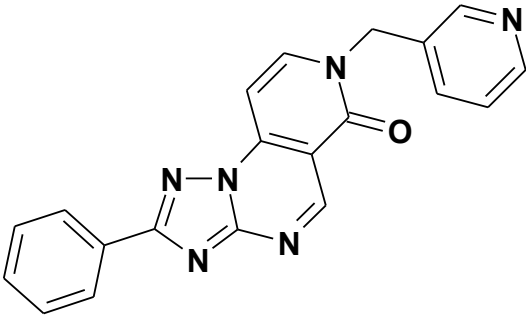
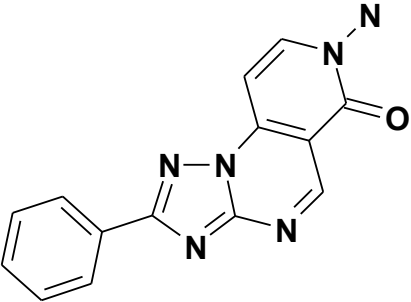
Далее для детекции фосфорилированного субстрата реакционную смесь переносили в заранее подготовленные планшеты (Nunc, 468667), покрытые нейтравидином (1 нг/лунку; Pierce, 31000) и обработанные бычьим сывороточным альбумином (BSA) для блокирования мест неспецифического связывания. Инкубацию проводили в течение часа при комнатной температуре. После трехкратной отмывки планшетов фосфатно-солевым буфером (PBS) с Tween-20, последовательно проводили инкубацию с anti-phospho-Histon H3 антителами (0.3 нг/мкл; Millipore, 04-746), и со специфическими антителами, конъюгированными ферментом-меткой (пероксидаза) Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody (титр 1/5000; Cell Signaling, 7074). После завершения каждой стадии инкубации (60 минут при комнатной температуре и постоянном перемешивании) платы трижды отмывали от несвязавшихся молекул антител раствором PBS с Tween-20 и добавляли по 100 мкл субстрата ТМБ (Sigma, T8768), приготовленного по инструкции производителя.

Перед измерением оптической плотности проводили остановку реакции с помощью 0.5 М H_2SO_4 . Оптическую плотность раствора определяют при $\lambda=450$ нм с использованием планшетного спектрофотометра (TECAN Safire). Полученные данные обрабатывали и импортировали в программу HTSCalc.

В таблице 86 приведены результаты исследования для веществ относительная ингибирующая способность которых превышает 60 %.

Результаты биологического скрининга

№ соединения	Структура	Киназа	Ингибирующая активность, %
13а		PDGFR-alpha	69
13б		PDGFR-alpha	70
13л		PDGFR-alpha	67
14г		PDGFR-alpha	103
		TRKA	95
		CSK	79
		VEGFR2	84
		EPHA2	95
14и		AXL	92
		BTK	97

456		PDGFR-alpha	66
52н		IRAK4	99
52о		PIM1	71
52р		PDGFR-alpha	66

Таким образом, впервые обнаружено ингибирующее действие одних и тех же соединений (**14г**, **14и**) в отношении нескольких киназ. В дальнейшем планируется более детальное исследование и направленная модификация структуры найденных соединений-лидеров для достижения более эффективной ингибирующей активности.

4.2 Результаты исследования воздействия 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот на ростовую активность растений

Озеленение городской территории в последние годы сталкивается с множеством проблем, связанных с экстремальным повышением температуры воздуха, недостатком почвенной влаги и поиском наиболее устойчивых и неприхотливых видов и сортов летников, способных произрастать в таких условиях. В связи с этим целесообразно ускоренное получение посадочного материала, что достигается использованием стимуляторов роста и всхожести семян. Биологические эффекты некоторых гетероциклических соединений, например, дигидро- и тетрагидрохинолинов, на всхожесть семян и укоренение черенков древесных растений были изучены ранее в работах [169-172]. Известно также, что карбоновые кислоты гетероциклического ряда применяются в качестве стимуляторов роста растений [80]. В связи с этим нами были изучены эффекты воздействия 2-амино-4-метилпиримидинкарбоновых кислот **24** на всхожесть семян и высоту растений однолетних цветочно-декоративных культур.

В качестве объекта исследований были выбраны бархатцы отклоненные (*Tagetes patula* L.) сорта «Кармен», произрастающие на территории Ботанического сада им. проф. Б.М. Козо-Полянского Воронежского государственного университета. Материалом служили семена 2009 г., собранные в средней и крайней частей корзинок [173,174]. Семена обрабатывали водными растворами соединений: 4-метил-2-(2-фенилэтиламино)пиримидин-5-карбоновая кислота **24 а**, 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота **24 в**, 4-метил-2-(4-метилфенил)пиримидин-5-карбоновая кислота **24 ж**, 4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-карбоновая кислота **24 з**, в концентрациях 0,01%, 0,03% и 0,05% и выдерживали 18 ч. В качестве традиционного стимулятора для сравнения результатов эксперимента был использован коммерческий препарат «Эпин-экстра» (Российского производства ННПП НЭСТ М) в концентрации согласно

инструкции к применению – 0,05%. Семена контроля замачивали в водопроводной воде. Посев семян в полевом эксперименте производили в конце мая в грядки в трехкратной повторности по 100 шт. Подсчет проростков для изучения грунтовой всхожести производили на 10 день после посева. Полевой эксперимент закладывали согласно Б.А. Доспехову [175]. Высоту растений измеряли на 50 день после посева при помощи линейки. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ “Stadia”. Процедура группировки данных и их обработка изложены в работе А.П. Кулаичева [176]. Сравнение средних значений осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Считали коэффициент вариации (Cv) согласно рекомендациям Г.Ф. Лакина. Коэффициент вариации менее 10% соответствует низкой степени варьирования признака, от 10 до 25% - средней, свыше 25% - высокой [177]. Всхожесть семян в контрольном и опытных вариантах сравнивали с использованием Z-аппроксимации для критерия равенства частот. Влияние фактора обработки химическим соединением в разных концентрациях на всхожесть семян и высоту растений определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Силу влияния вычисляли согласно рекомендациям Снедекора (в %).

Результат проведенных исследований в котором установлены эффекты воздействия изучаемых соединений на всхожесть, высоту растения и варьирование этого признака приведен в таблице 87. Дисперсионный анализ выявил влияние химических соединений ряда пиримидин-карбоновых кислот на высоту растений. Сила влияния фактора представлена в таблице 88. Высота растений в контроле составила $18,2 \pm 0,4$ см, а всхожесть 29,7% (таблица 86). Воздействие эпина достоверно увеличило высоту растений до $21,7 \pm 0,4$ см, но негативно сказалось на всхожести (18,7%). Отмечены невысокие значения дисперсии в данном варианте и контроле, а также средний коэффициент вариации, составивший 11,1 и 10,7% соответственно.

Всхожесть и высота бархатцев отклоненных сорта «Кармен» после обработки растворами соединений **24 а, в, ж, з**

Название стимулятора, концентрация, %	Средняя высота растений, см	Max – min, см	Дисперсия / С_v, %	всхожесть, %
Контроль	18,2±0,4	15 - 20	3,8 / 10,7	29,7
Эпин 0.05%	21,7±0,4**	18 - 25	5,1 ^б / 11,1	18,7**
4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-карбоновая кислота 24 з				
0,01%	18,2±0,3 ³	16 - 20	1,3 ^а / 7,1	48,7*** ³
0,03%	19,3±0,3 ³	17 - 23	2,3 ^а / 7,8	51,7*** ³
0,05%	19,2±0,3 ³	17 - 24	3,4 / 9,9	40*** ³
2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота 24 в				
0,01%	22,7±0,3***	20 - 25	3,3 / 7,9	27,3 ²
0,03%	23,3±0,4*** ²	20 - 28	4,6 ^б / 9	34,3 ³
0,05%	26,1±0,4*** ³	22 - 30	5,2 ^б / 8,8	40*** ³
4-метил-2-(4-метилфенил)пиримидин-5-карбоновая кислота 24 ж				
0,01%	22,1±0,3 *** ²	20 - 25	2,6 ^а / 7,2	32,3 ³
0,03%	24±0,3*** ³	21 - 26	2,1 ^а / 6,3	23
0,05%	23±0,3*** ²	21 - 25	1,9 ^а / 6,1	19,7**
4-метил-2-(2-фенилэтиламино)пиримидин-5-карбоновая кислота 24 а				
0,01%	25,9±0,3 *** ³	22 - 28	2,7 ^а / 6,6	34 ³
0,03%	26,2±0,3*** ³	22 - 29	2,5 ^а / 6,1	20,7*
0,05%	27,4±0,3*** ³	25 - 30	2,7 ^а / 5,8	29 ²

* - различия с контролем достоверны (P<0,05); ** - различия с контролем достоверны (P<0,01); *** - различия с контролем достоверны (P<0,001); ¹ - различия с результатами варианта «Эпин» достоверны (P<0,05); ² - различия с результатами варианта «Эпин» достоверны (P<0,01); ³ - различия с результатами варианта «Эпин» достоверны (P<0,001); ^а - различия с контролем достоверны (P<0,05); ^б - различия с контролем достоверны (P<0,01).

Это свидетельствует о выровненной реакции генотипов и низкой внутрисортовой изменчивости. Из таблицы 87 видно, что стимулирующий

эффект на всхожесть семян бархатцев отклоненных оказывают 4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-карбоновая кислота **24 з** во всех испытанных концентрациях, хотя на высоту растений данное соединение не произвело сильного действия, и 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота **24 в** в концентрации 0,05%. Для 4-метил-2-(4-метилфенил)пиримидин-5-карбоновой кислоты **24 ж** и 4-метил-2-(2-фенилэтиламино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **24 а** наблюдалось ингибирование всхожести семян во всех вариантах.

Таблица 88

Сила влияния стимулятора на высоту бархатцев отклоненных сорта «Кармен» измеренную на 76 день эксперимента.

Соединение	С контролем	С эпином	Без учета контроля
24 а	3.1	1.2	3.1
24 в	2.0	1.5	1.8
24 ж	1.9	2.9	2.9
24 з	3.3	1.8	3.3

При воздействии соединений **24 а** и **24 в** в концентрации 0,05% высота растений значительно увеличилась по сравнению с контролем. Для этих кислот отчетливо видна зависимость высоты растения от концентрации раствора: высота растения увеличивается с ростом концентрации. Низкие значения дисперсии и коэффициента вариации в опыте свидетельствуют о низкой внутрисортовой изменчивости и сходной реакции растений на воздействие соединений ряда пиримидин-5-илкарбоновых кислот. Для вещества **24 ж** стимулирующая активность оказалась незначительной.

Наибольший стимулирующий эффект на высоту растения оказали 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота **24 в** в концентрации 0,05% и 4-метил-2-(2-фенилэтиламино)пиримидин-5-карбоновая кислота **24 а**. На всхожесть семян эффективно действуют 4-метил-2-пиперидин-1-

илпиримидин-5-карбоновая кислота **24** з во всех испытанных концентрациях и 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота **24** в концентрации 0,05% [178].

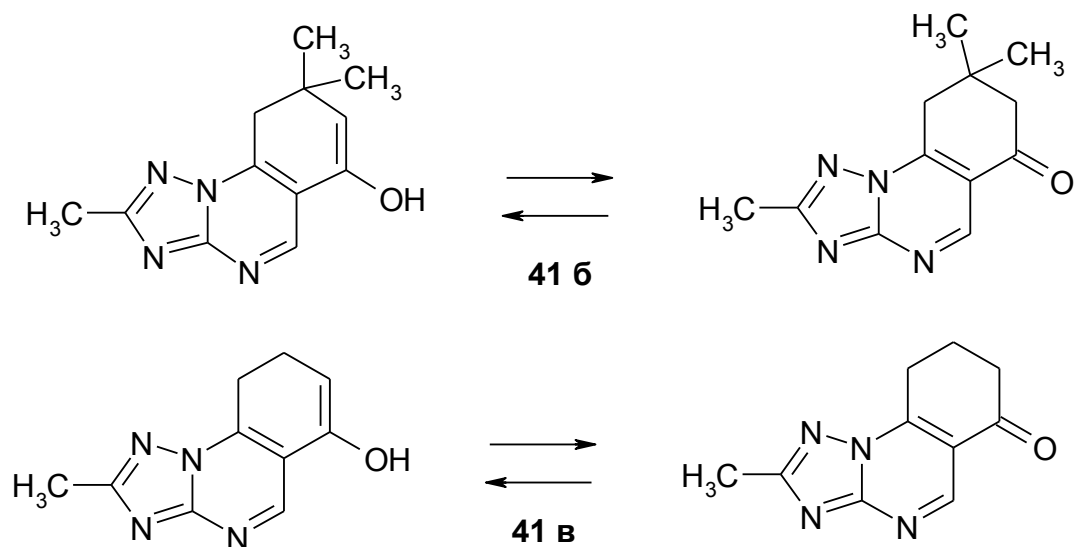
4.3 Влияние азолохиназолинонов на экстракцию церия (IV)

В последнее десятилетие интерес к выделению церия из измельченных руд постоянно растет. Это связано с увеличением спроса на цериевые полирующие пасты, легированием конструкционных сталей церием, производством чрезвычайно стойких огнеупорных материалов и специальных сортов стекла для оборонной промышленности. В химической и нефтяной промышленности диоксид церия используют как катализатор. Церийсодержащие оксидные системы востребованы в таких экологически важных процессах, как нейтрализация и окисление органических примесей промышленных выбросов сточных вод [179,180].

Основная сложность при получении церия заключается в трудности его отделения от других редкоземельных металлов, присутствующих в руде. В качестве экстрагентов для выделения церия используются диэтиловый эфир, этилацетат, бутилацетат, нитрометан, ароматические кетоны, теноилтрифторацетон, N-нитрозофенилгидроксиламин, алкиламины, нафтенновые кислоты [181-186]. В промышленности наибольшее применение находят фосфорорганические соединения, в частности трибутилфосфат. Однако экстракцию в данном случае приходится проводить в несколько стадий с использованием дорогостоящего экстракционного реагента [187]. Поэтому поиск новых экстракционных систем для разработки экспрессных, доступных и экологичных методик концентрирования церия (IV) из отходов, руд, растворов сложного солевого состава является актуальным.

К одному из основных факторов, оказывающих влияние на экстракцию, относится прежде всего природа экстрагента. Выявлено, что хорошей экстракционной способностью обладают азотсодержащие гетероциклические

соединения. Эффективность их действия связана прежде всего с их высокой, иногда уникальной избирательностью. Разнообразие этих соединений позволяет варьировать их свойства и создавать специфические реагенты [188].



В качестве экстрагентов в данной работе использовались 2,8,8–триметил–8,9 –дигидро[1,2,4]триазоло[1,5–α]хиназолин–6(7Н)–он **41 б** и 2–метил–8,9 –дигидро[1,2,4]триазоло[1,5–α]хиназолин–6(7Н)–он **41 в**, которые при разных значениях рН среды могут существовать в двух ионных формах. С помощью компьютерной программы ACD/ChemSketch Freeware, version 4.01/11 Mag1999 были рассчитаны рК донорных групп. Так, при рН 3–5 преобладает енольная форма, рК₁ 4,98 , а при рН 6–9 – кетонная форма, рК₂ 7,01. Исходные растворы, содержащие 6 мг/мл церия, моделировали по концентрации гидрометаллургические растворы. Опыты проводились при различных значениях концентрации H₂SO₄ (0,50 М, 1,00 М, 2,00 М), время контакта фаз составляло от 1 до 30 минут (интервал 5 минут), соотношение органической и водной фаз варьировалось от 2/1 до 1/4, концентрация экстрагента – от 0,01% до 0,40%. Содержание церия в водной фазе определяли спектрофотометрическим методом при λ=310 нм, в качестве растворителя использовался 0,50 М раствор H₂SO₄. Стандартное отклонение полученных результатов экстракционных опытов не превышало 0,01.

Поскольку экстракцию церия (IV) осуществляли из сернокислых растворов, первоначально были проведены исследования по влиянию концентрации H₂SO₄

на степень извлечения ионов Се (IV) с помощью триазолохиназолинов **41 б, в**. В данных опытах использовались равные объемы водной и органической фаз, время экстракции составляло 15 минут. Наибольшая степень экстракции наблюдалась при применении 0,50 М раствора серной кислоты и составляла 54,34% (**41 д**), 55,76% (**41 в**). Однако, при дальнейшем повышении концентрации H_2SO_4 степень извлечения понижалась (таблица 89). Вероятно, это связано с изменением комплексообразующих свойств экстрагента. Избыточные сульфат-ионы препятствовали взаимодействию ионов церия с триазолохиназолином через атом азота в третьем положении, который проявляет себя лучше в качестве атомного донора благодаря меньшему стерическому сопротивлению, чем кислородные атомы.

Таблица 89

Влияние концентрации H_2SO_4 на степень извлечения ионов Се (IV)

Исходная концентрация церия в растворе, С, мг/мл	Концентрация H_2SO_4 , М	Концентрация церия в водной фазе после экстракции, С, мг/мл	Степень экстракции, %	
			41б	41в
6,00	2,00	2,98	50,02	50,30
6,00	1,00	2,61	53,41	55,70
6,00	0,50	2,65	54,34	55,76

Для изучения влияния времени контакта фаз на процесс экстракции равные объемы рабочего сульфатного раствора (0,50 М) и 0,01%-ые растворы триазолохиназолина в метиленхлориде встряхивались в течение разных промежутков времени от 1 до 30 минут. Полученные результаты представлены в таблице 2. Было обнаружено, что извлечение Се (IV) происходило в течение нескольких минут. Результат экстракции постепенно возрастал при увеличении

времени контакта фаз и достигал постоянной величины 52,8-53,0% для **41 б** и 55,7-55,8% для **41 в** после 15 минут экстрагирования (таблица 90).

Таблица 90

Влияния времени контакта фаз на процесс экстракции

Исходная концентрация церия в растворе, С, мг/мл	Время контакта фаз, мин.	Концентрация церия в водной фазе после экстракции, С, мг/мл		Степень экстракции, %	
		41б	41в	41б	41в
6,00	1	3,49	3,37	41,83	43,83
6,00	5	3,42	3,26	43,00	45,66
6,00	10	3,21	3,06	46,50	49,00
6,00	15	2,83	2,66	52,83	55,70
6,00	20	2,82	2,65	53,00	55,83
6,00	30	2,82	2,65	53,00	55,83

Далее было изучено соотношение органическая фаза – водная фаза в пределах от 2/1 до 1/4 частей (таблица 91). При контакте равных объемов органического и водного растворов в течение 15 минут степень экстракции ионов Се (IV) составляла 52,16% (**41 б**) и 53,16% (**41 в**) (таблица 91). Увеличение водного объема по сравнению с органическим понижало степень извлечения ионов Се (IV), что, вероятно, происходило из-за конкуренции молекул воды с молекулами 8,9–дигидро[1,2,4]триазоло[1,5– α]хиназолин–6(7Н)–онов, выступающих в качестве лигандов во внутренней сфере образующегося комплекса.

Таблица 91

Влияние соотношения органической и водной фаз на результат экстракции

Исходная концентрация церия в растворе, С, мг/мл	Соотношение объемов органической и водной фаз	Концентрация церия в водной фазе после экстракции, С, мг/мл		Степень экстракции, %	
		41б	41в	41б	41в
6,00	2/1	2,93	2,80	51,16	53,3
6,00	1/1	2,87	2,81	52,16	53,16
6,00	1/2	2,96	2,91	50,66	51,5
6,00	1/3	3,14	3,06	47,67	49,0
6,00	1/4	3,29	3,23	45,17	46,16

На последнем этапе варьировали концентрацию экстрагентов в метиленхлориде от 0,01 до 0,40%, в то время как другие условия экстракции были постоянными (0,50 М сернокислый раствор, соотношение водной и органической фаз 1/1, время встряхивания 15 минут). Из полученных данных следует, что с возрастанием концентрации экстрагента степень выделения металла увеличивалась. Выход 70,35% Се (IV) был получен при использовании 0,32%-го экстрагента **41 в** в метиленхлориде (таблица 92). При дальнейшей увеличении концентрации степень экстракции понижалась или не изменялась, для обоих экстрагентов. Высокая степень извлечения церия (IV) связана, вероятно, с образованием циклических комплексов между ионом металла и енольной группой, и атомом азота в третьем положении, способным образовывать донорно-акцепторную связь.

Таблица 92

Влияние концентрации растворителя на процесс экстракции

Исходная концентрация цери в растворе, С, мг/мл	Концентрация экстрагента, С, %	Концентрация цери в водной фазе после экстракции, С, мг/мл		Степень экстракции, R,%	
		41б	41в	41б	41в
6,00	0,01	3,19	3,02	46,83	49,72
6,00	0,03	3,07	2,98	48,83	50,33
6,00	0,06	2,98	2,87	50,33	52,25
6,00	0,09	2,84	2,75	52,67	54,15
6,00	0,12	2,73	2,65	54,50	55,84
6,00	0,16	2,64	2,56	56,00	57,42
6,00	0,20	2,57	2,47	57,17	58,91
6,00	0,24	2,32	2,23	61,33	62,86
6,00	0,28	2,03	1,96	66,17	67,33
6,00	0,32	1,83	1,78	69,50	70,35
6,00	0,40	1,83	1,79	69,50	70,30

Таким образом, в ходе работы экспериментально подтверждена принципиальная возможность и целесообразность использования в качестве экстракционного реагента 2,8,8–триметил–8,9 –дигидро[1,2,4]триазоло[1,5– α]хиназолин–6(7Н)–она **41 б** и 2–метил–8,9–дигидро[1,2,4]триазоло[1,5– α]хиназолин–6(7Н)–она **41 в**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Установление структуры полученных соединений, качественный и количественный анализ реакционных смесей, осуществлялись методами тонкослойной хроматографии, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, а также методами рентгеноструктурного и элементного анализа.

Тонкослойная хроматография проводилась на пластинах Silufol UV-254, элюенты – хлороформ, метанол и их смеси в различных соотношениях.

Масс-спектры регистрировали на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ; а также на газовом хроматографе Agilent Technologies 7890B с масс-детектором Agilent Technologies 5977A MSD с энергией ионизирующих электронов 70 эВ.

ИК-спектры снимали на спектрометре Specord IR-75.

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборах Bruker AC (250-400 МГц) в DMSO-d_6 относительно TMS. Спектры ЯМР ^{13}C сняты на приборе Bruker DRX500 в DMSO-d_6 относительно TMS.

Рентгеноструктурное исследование выполнено на автодифрактометре CAD-4-SDP-t55 (Mo-излучение, графитовый монохроматор). Структуры соединений расшифровывали прямым методом по программе SHELXS-97 и уточняли полноматричным методом наименьших квадратов. Атомы Н локализованы из разностных синтезов Фурье. Элементный анализ проводился на приборе Carlo Erba NA 1500.

В работе использовались продажные реактивы фирм Acros, Merck, Aldrich, Lancaster.

Гидрохлорид бензамидина 1 б синтезирован по методике, аналогичной описанной в [189].

Через раствор 1 моля бензонитрила в 200 мл абсолютного этанола, находящийся в оттарированной на весах колбе, пропускали ток сухого хлороводорода до тех пор, пока масса смеси не увеличилась на 35 г.

Полученную смесь выдерживают двое суток при комнатной температуре. Закристаллизовавшуюся массу растирали и при перемешивании добавляли к 200 мл ~9%-ного спиртового раствора аммиака. После 2-часового перемешивания фильтровали от выпавшего хлористого аммония, а фильтрат упаривали до объема 200 мл. Выпавший гидрохлорид бензамидина фильтровали, промывали спиртом и высушивали. Выход 90-100 г (60-65%), $T_{пл} = 167-169^{\circ}C$.

Сульфаты N-карбоксамидинов 1 в-е получали по методике, подобной описанной в [9].

Смесь 0,2 моля метилтиурониевой соли в виде сульфата, 0,4 моля пиперидина или другого вторичного амина, 100 мл 80%-ного этанола кипятили с обратным холодильником (выделяется метилмеркаптан) в течение 4 часов. При охлаждении реакционную массу разбавляли 50 мл ацетона. Выпавший сульфат карбоксамидина фильтровали, сушили при $80^{\circ}C$. Выходы 60-90%.

Амидины 1-е в виде свободных оснований.

К раствору 0,1 моля метилата натрия в метиловом спирте, приготовленному из 2,3 г натрия и 70 мл метилового спирта, добавляли 0,1 моль гидрохлорида или 0,05 моля сульфата амидина **1 а-е**. Смесь в течении 10-20 минут кипятили с обратным холодильником и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок хлорида или сульфата натрия фильтровали, а раствор амидина в виде основания упаривали досуха на испарителе роторного типа. Выход - количественный.

5-ацетил-, 5-карбоалкокси-2-R-пиримидины 3 а-т и 4-метил-N-арил-2-R-пиримидин-5-карбоксамидины 3 с,т.

Смесь 0,2 моля ацетилацетона (ацетоуксусного эфира, ацетоацетанилида), 0,25 моля триалкилортоформиата кипятили в колбе с колонкой в виде дефлегматора длиной 15 см, с одновременной отгонкой паров выделяющегося спирта. Интенсивность нагрева регулируют так, чтобы температура отходящих паров была равна, или была несколько ниже температуры паров выделяющегося спирта. После отделения погона, в количестве на 10-15% превышающем расчетное количество спирта, на что требуется около 2 часов, смесь охлаждали.

К реакционной массе добавляли 0,2 моля амидина **1 а-е** в виде основания и 25 мл изопропилового спирта. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Выпавший при охлаждении до -5°C продукт реакции фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и кристаллизовали из этанола.

4-[Е-2-диметиламино-1-винил]-5-карбоэтоксипиримидины 5 а-д.

Смесь 0,05 моля 2-*R*-4-метил-5-карбоэтоксипиримидина, 0,06 моля диметилацетата диметилформаида и 3 мл диметилформаида кипятили с обратным холодильником в течение 10-15 часов. Охлажденную реакционную массу выливали в 50 мл соленой воды. Экстрагировали продукт реакции 30 мл хлороформа, хлороформенный слой отделяли на делительной воронке и фильтровали через слой силикагеля высотой 4 см на фильтре диаметром 3 см, затем промывали 50 мл хлороформа. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Полученный в остатке продукт реакции кристаллизовали из изопропилового спирта.

2-*R*-6-*R*¹-5,6-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-5-оны 7а-к.

Смесь 0,05 моля 2-*R*-4-метил-5-карбоэтоксипиримидина, 0,06 моля диметилацетата диметилформаида и 3 мл диметилформаида кипятили с обратным холодильником в течение 10-15 часов. К образовавшейся реакционной массе добавляли 0,05 моля амина, 3,2 мл уксусной кислоты и кипятили 2 часа. После охлаждения смесь разбавляли 10 мл изопропилового спирта. Выпавший в осадок продукт реакции фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из этанола.

10-метокси-2-*R*-8,13,13b,14-тетрагидроиндоло[2,3-*a*]пиримидо[5,4-*g*]хинолизин-5(7H)-оны 8 а,б.

Смесь 0,01 моля 2-*R*-4-метил-5-карбоэтоксипиримидина **5 и** или **5 к**, 0,011 моля диметилацетата диметилформаида и 1 мл диметилформаида кипятили с обратным холодильником в течение 10-15 часов. К образовавшейся реакционной массе добавляли 0,01 моля гидрохлорида триптамина и кипятили 2 часа. После охлаждения смесь разбавляли 10 мл изопропилового спирта.

Выпавший в осадок продукт реакции фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из смеси этанол-диметилформамид.

Метилловые эфиры 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот 9 а-г.

Смесь 0,1 моля 2-R-4-метил-5-ацетилпиримидина, 0,105 моля диэтилкарбоната, 0,2 моля гидроксида натрия в виде 80%-ной суспензии в минеральном масле и 100 мл сухого толуола нагревали до 60 °С при энергичном перемешивании. После охлаждения смеси к ней при перемешивании добавляли 6 мл метилового спирта. Осадок натриевой соли метилового эфира 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовой кислоты фильтровали, промывали петролейным эфиром и сушили. Высушенную от петролейного эфира натриевую соль, при перемешивании растворяли в 80 мл 15%-ного раствора уксусной кислоты. Закристаллизовавшийся продукт реакции фильтровали, промывали водой и кристаллизовали из смеси вода-метанол.

Сульфаты алкилгуанидинов 1 и, л и их основания синтезировали по методике описанной для сульфатов N-карбоксамидинов 1 в-е.

Арилгуанидины 1 ж,з,к,м,н получали по методу описанному в [69].

К смеси 0,2 моля гидрохлорида соответствующего анилина и 30 мл изопропилового спирта нагретой до кипения быстро добавляли 1,5 моля цианамида. После кипячения смеси в течение 30 минут операцию повторяли, и кипятили еще 1 час. Выпавший после охлаждения осадок гидрохлорида арилгуанидина фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и сушили. Если осадок солянокислой соли не выпадал, то добавлением избытка насыщенного раствора нитрата аммония осаждали арилгуанидин в виде нитрата. Свободное основание выделяли аналогично методу, описанному для амидинов 1 а-е.

2-R¹-6-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3Н-пиримидин-4-оны 10 а-е.

Смесь 0,01 моля метилового эфира 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовой кислоты, 0,01 моля амидина или гуанидина и 2 мл диметилформамида кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов.

Выпавший после охлаждения реакционной массы осадок фильтровали, промывали спиртом и перекристаллизовывали из смеси этанол-диметилформамид.

3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-1-R¹-1H-пиразол-5-оны 12 а, б.

К смеси 0,05 моля метилового эфира 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовой кислоты и 1,5 мл диметилформамида добавляли гидразин гидрат или фенилгидразин и кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часа. Выпавший при охлаждении реакционной массы осадок фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из смеси этанол-диметилформамид.

5-Ацетил- и 5-карбоалкокси-2-R-аминопиримидины 13 а-м.

Смесь 0,2 моля ацетилацетона (ацетоуксусного эфира, ацетоацетанилида), 0,25 моля триалкилортоформиата кипятили в колбе с колонкой в виде дефлегматора длиной 15 см, с одновременной отгонкой паров выделяющегося спирта. Интенсивность нагрева регулируют так, чтобы температура отходящих паров была равна, или была несколько ниже температуры паров выделяющегося спирта. После отделения погона, в количестве на 10-15% превышающем расчетное количество спирта, на что требуется около 2 часов, смесь охлаждали. К реакционной массе добавляли 0,2 моля гуанидина **1 ж, и-н** в виде основания и 25 мл изопропилового спирта. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часа. Выпавший при охлаждении реакционной массы продукт реакции фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и кристаллизовали из этанола.

5-Ацетил-4-R¹-6-R²-2-(бензокса(тия)зол-2-ил)аминпиримидины 14 а-г.

Смесь 0.01 моль гуанидина **1 о, п**, 0.01 моль ацетилацетона и 5 мл триэтилортоформиата (триэтилортоацетата) кипятили 40-60 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из ДМФА.

5-Карбоэтокси-4-R¹-6-R²-2-(бензокса(тия)зол-2-ил)аминопиримидины 14 д-л.

Смесь 0.01 моль гуанидина **1 о, п**, 0.01 моль ацетоуксусного(бензоилуксусного) эфира и 5 мл триэтилортоформиата (триэтилортоацетата) кипятили 40-60 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из ДМФА.

4-R¹-6-R²-2-(бензокса(тия)зол-2-ил)аминпиримидин-5-карбоксамида 14 м, н.

Смесь 0.01 моль гуанидина **1 о, п**, 0.01 моль соответствующего ацетоацетанилида в 10 мл триэтилортоформиата кипятили 50 мин, осадок фильтровали и кристаллизовали из диметилформамида.

5-Ацетил-4-метил-2-(бензоксазол-2-ил)аминпиримидин 14 а (встречный синтез).

Смесь 0.01 моль гуанидина **1 о** и 0.011 моль этоксиметиленацилацетона (получен по методике описанной в [189]) и 2 мл диметилформамида кипятили 30 минут. Выпавший осадок фильтровали, промывали диметилформамидом и перекристаллизовывали из диметилформамида.

5-Карбоэтокси-4-метил-2-(бензтиазол-2-ил)аминпиримидин 14 е (встречный синтез).

Смесь 0.01 моль гуанидина **1 о** и 0.011 моль этоксиметиленацилацетоуксусного эфира (получен по методике описанной в [189]) и 2 мл диметилформамида кипятили 30 минут. Выпавший осадок фильтровали, промывали диметилформамидом и перекристаллизовывали из диметилформамида.

5-Амино(бензоксазол-2-илимино)метиламинометилгексагидро-2,4,6-пиримидинтрион 14 о.

В смесь 0.005 моль **1 о** и 0.005 моль кислоты Мельдрума добавляли 5 мл ортоэфира и кипятили 3,5 часа. После охлаждения реакционной смеси осадок фильтровали и кристаллизовали из диметилформамида.

5-Амино(бензоксазол-2-илимино)метиламинометилгексагидро-2,4,6-пиримидинтрион 14 н. К смеси 0.005 моль **1 о** и 0.005 моль кислоты Мельдрума добавляли 5 мл триэтилортоформиата и кипятили 1.5 ч. После охлаждения

неокрашенный осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из диметилформамида.

5-Ацетил- и 5-карбоалкокси-4-R¹-6-R²-2-(хиназолил-2-ил)аминопиримидины 15 а-д.

Смесь 0.01 моль гуанидина **1 р-ф**, 0.01 моль ацетилацетона (ацетоуксусного эфира), 5 мл триэтилортоформиата (триэтилортоацетата) и 2 мл диметилформамида кипятили 40-60 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, сушили. Высохший продукт реакции растворяли в 10 мл хлороформа и образовавшийся мутный раствор фильтровали через слой окиси алюминия высотой 2 см. Остаток получившийся после удаления хлороформа перекристаллизовывали из диметилформамида.

5-Арилциклогександионы-1,3 18 г-е получали как описано в [190].

В смесь 0.1 моль ариальдегида, 0.4 моль ацетона и 10 мл воды при охлаждении и перемешивании прибавляли 5 мл водного 10%-го раствора едкого натра, так чтобы температура не превышала 25 °С. Затем, реакцию смесь перемешивали еще 4 ч, после чего выливали в 100 мл холодной подкисленной воды. Отделившийся бензальацетон экстрагировали хлороформом, после отгонки растворителя подвергали вакуумной перегонке. В 50 мл безводного этанола растворяли 0.2 моля Na, постепенно при перемешивании добавляли 0.2 моля этилмалоната, затем 0.2 моля бензилиденацетона. Реакционную смесь нагревали до кипения при в течение 6 ч. Затем добавляли раствор 0.4 моль гидроксида натрия в 60 мл воды и кипятили при перемешивании 5 ч. Образовавшийся раствор разбавляли 100 мл воды, фильтровали и подогревали до кипения осторожно подкисляя соляной кислотой до кислой реакции. Выпавший продукт фильтровали, промывали водой.

N-(бензоксазол-2-ил)-N¹-1-(4.4-диметил-2,6-диоксоциклогексиден)метилгуанидин 19 а и N-(бензоксазол-2-ил)-N¹-1-(4.4-диметил-2,6-диоксоциклогексиден)этилгуанидин 19 б.

К смеси 0.005 моль гуанидина, 0.01 моль димедона добавляли 8 мл ортоэфира. Смесь кипятили 20 мин. Затем к полученной смеси добавляли 2.2 г

димедона, нагревали и перемешивали еще 25 мин. Выпавший после охлаждения осадок фильтровали, промывали хлористым метиленом от бис-продукта циклогександиона с ортоэфиром, нерастворяющийся остаток кристаллизовали из диметилформаида.

7,7-Диметил-2-(бензоксазол-2-ил)амино-7,8-тетрагидро-5(6Н)хиназолинон 20 а и 4,7,7-триметил-2-(бензоксазол-2-ил)амино-7,8-тетрагидро-5(6Н)хиназолинон 20 б.

Смесь 0,005 моль соединения **19 а** или соединения **19 б**, 1.5 г прокаленного ацетата натрия и 10мл уксусной кислоты кипятили 20-30 мин. Реакционную смесь выливали в 100 мл холодной воды. Осадок отделяли, сушили и перекристаллизовывали из диметилформаида.

4-R¹-7-R²-7-R³-2-гетариламино-7,8-тетрагидрохиназолин-5-оны 20 в-и.

Смесь 0,005 моля гуанидина **1 о-ф**, 0,005 моля циклогександиона **18 а-е**, 3 мл триэтилортоформиата (триэтилортоацетата) и 3 мл диметилформаида кипятили с обратным холодильником 2 часа. Выпавший осадок фильтровали, промывали небольшим количеством диметилформаида и перекристаллизовывали из смеси диоксан - диметилформамид.

4-Арил-2-гетариламинопиримидинилцианиды 21 а-ж.

К смеси 0,005 моля гетарилгуанидина и 0,005 моля ароилацетонитрила добавляли 2,5 мл ортоэфира и кипятили 20 минут. Остывшую массу разбавляли этиловым спиртом, осадок отфильтровывали и кристаллизовали из диметилформаида.

6-R¹-2-R-аминопиридо[4,3-а]пиримидин-5-оны 23 а-е.

Смесь 0,01 моля 2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидина **13 г-ж**, 0,011 моля диметилацетата диметилформаида и 3 мл диметилформаида кипятили с обратным холодильником в течении 10 часов. К полученной реакционной массе добавляли 1 мл уксусной кислоты, 0,01 моля амина и кипятили 20 минут. Выпавший после стояния смеси продукт фильтровали, промывали спиртом и кристаллизовали из смеси этанол - диметилформамид.

4-Метил-2-R-пиримидин-5-карбоновые кислоты 24 а-к.

К 0,01 моля 5-карбоалкокси-4-метил-2-*R*-аминопиримидина смоченному минимальным количеством спирта добавляли 10 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали и добавляли 4,8 мл 20%-ной соляной кислоты. Выпавший осадок кислоты фильтровали, промывали дистиллированной водой и сушили.

2-[Бензокс(ти)азол-2-иламино]-4-арил-1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-5-оны 25а-ж.

Смесь 0,005 моля бензокс(ти)азол-2-илгуанидина, 0,005 моля циклогександиона, 0,006 моля арилальдегида и 5 мл диоксана кипятили в течение 2 часов. Выпавший при охлаждении осадок фильтровали, промывали диоксаном и перекристаллизовывали из диметилформамида.

2-[Бензокс(ти)азол-2-иламино]-4-спиро-1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-5-оны 28 а, б и 29.

Смесь 0,005 моля бензокс(ти)азол-2-илгуанидина, 0,005 моля циклогександиона, 0,006 моля циклогексанона (циклопентанона или изатина) и 5 мл диоксана кипятили в течении 4 часов. Выпавший при охлаждении осадок фильтровали, промывали диоксаном и перекристаллизовывали из диметилформамида или смеси диоксан - диметилформамид.

2-(Бензокс(ти)азол-2-иламино)-6-метил-4-фенил-1,4-дигидро-5-бензоилпиримидины 28 а-г.

Смесь 0.005 моля бензокс(ти)азол-2-илгуанидина, 0.005 моля бензоилацетона, 0.012 моля арилальдегида в 5 мл диоксана кипятили 5 час, выпавший осадок фильтровали, кристаллизовали из смеси диоксан - диметилформамид.

5-Арил-2-(бензокс(ти)азол-2-иламино)-6-метил-4-арил-1,4-дигидро-5-пиримидинкарбоксамида 29 а-г.

Смесь 0.005 моля гуанидина бензокс(ти)азол-2-илгуанидина, 0.005 моля ацетоацетанилида, 0.012 моля арилальдегида в 5 мл изопропилового спирта кипятили 2 часа, выпавший осадок фильтровали, кристаллизовали из диоксана.

2-(Бензокс(ти)азол-2-иламино)-4-арил-1,4-дигидропиримидо[5,6-с]хинолин-5(1H)-оны 30 а-в.

Смесь 0.005 моля гуанидина бензокс(ти)азол-2-илгуанидина, 0.005 моля изатина, 0.012 моля арилальдегида в 5 мл изопропилового спирта кипятили 4 часа, выпавший осадок фильтровали, кристаллизовали из смеси диоксан - диметилформамид.

5-R-(бензокс(ти)азол-2-ил)иминогексагидро-1,3,5-триазины 31 а-и.

Смесь 0.02 моля бензокс(ти)азол-2-илгуанидина, 0.02 моля первичного алифатического амина и 0.04 моля формалина нагревали в диоксане в течение 1-3 ч. Выпавший при охлаждении до комнатной температуры осадок фильтровали и перекристаллизовывали из диоксана.

5-R-(4-метил(фенил)хиназол-2-ил)иминогексагидро-1,3,5-триазины 32 а-д, 33 а-г.

Смесь 0.01 моль (4-метил(фенил)хиназол-2-ил)гуанидина, 0.01 моль первичного алифатического амина и 0.02 моль формальдегида (в виде 40%-го водного раствора) кипятили в диоксане в течение 0.5-4 ч. Выпавший после охлаждения осадок фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и сушили. Высушенный осадок растворяли в хлороформе и фильтровали через слой окиси алюминия толщиной 1 см. Из фильтрата отгоняли хлороформ, остаток кристаллизовали из диметилформамида.

2-Алкил-6-арил-2,3,4,6-тетрагидро-1H-[1,3,5]триазино[1',2':3,4][1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолы 36 а-г, 2-алкил-2,3,4,6-тетрагидро-1H-[1,3,5]триазино[1',2':3,4][1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолы 36 д,е.

Смесь 0.005моля 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламина, 0.011 моля 40%-го формалина, 0,005моля соответствующего амина и 5мл диоксана (содержащего 10% ДМФА) кипятили 30 мин. Выпавший осадок фильтровали и кристаллизовали из диметилформамида.

8,9-дигидро[1,2,4]азоло[1,5-а]хиназолин-6-оны 41 а-к и 42 а-е.

0.012 моль диметилацетата диметилформамида добавляли к 0.01 моль соответствующего циклогександиона, нагревали до полного растворения, затем добавляли 0.011 моль аминотриазола (аминопиразола) и нагревали 60 мин. После охлаждения застывшую реакционную массу разбавляли изопропанолом, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диметилформамида.

6-Ацетил-2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины 43 а-в, и, 6-карбозтокси-2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины 43 г-з, к, л, 3-ацетил-4-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы 44 а, г и 3-карбозтокси-4-метилпиримидо[1,2-*a*] бензимидазолы 44 б, в, д.

Смесь 0,2 моля ацетилацетона (ацетоуксусного эфира), 0,25 моля триалкилортоформиата кипятили в колбе с колонкой в виде дефлегматора длиной 15 см, с одновременной отгонкой паров выделяющегося спирта. Интенсивность нагрева регулируют так, чтобы температура отходящих паров была равна, или была несколько ниже температуры паров выделяющегося спирта. После отделения погона, в количестве на 10-15% превышающем расчетное количество спирта, на что требуется около 2 часов, смесь охлаждали. К реакционной массе добавляли 0,2 моля аминотриазола или аминобензимидазола и 15 мл диметилформамида. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часа. Выпавший при охлаждении реакционной массы продукт реакции фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и сушили. Высушенный продукт растворяли в 30 мл хлороформа и фильтровали полученный раствор через слой силикагеля высотой 1,5 см на фильтре диаметром 7 см. Остаток получившийся после отгонки хлороформа перекристаллизовывали из спирта.

7-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинкарбоксанилиды 45 а-е и 7-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинкарбоксанилиды 46 а-в.

Смесь 0,01 моля аминотриазола (аминопиразола), 0,011 моля триэтилортоформиата, 0,01 моля ацетоацетанилида и 2 мл уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником 1-2 часа. Выпавший осадок фильтровали,

промывали спиртом, сушили и перекристаллизовывали из смеси диоксан – диметилформамид.

Этиловые эфиры 7-амино-2-R-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 47 а-в.

Смесь 0,01 моль аминопиразола с 0,012 моль циануксусного эфира и 2 мл триэтилортоформиата нагревали в течение 30 мин. Выпавший после разбавления реакционной массы 5 мл изопропилового спирта осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом, перекристаллизовывали из диоксана.

7-Амино-2-R-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы 48 а-в.

Смесь 0,01 моль аминопиразола 0,01 моль малондинитрила и 2 мл триэтилортоформиата нагревали в течение 20 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом, перекристаллизовывали из диметилформамида.

6-(1Н-бензимидазол-2-ил)-2-R-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламины 49 а, б.

Смесь 0,01 моль аминопиразола с 0,01 моль 2-бензимидазолилацетонитрила в 3 мл триэтилортоформиата нагревали в течение 30 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом, перекристаллизовывали из диметилформамида.

6-Карбоалкокси-7-(2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидины 50 а-и.

К раствору состоящему из 0,1 моля 6-карбоалкокси-7-метил[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидина **43 г-к, м, н** и 50 мл диметилформамида нагретому до 80 °С при перемешивании добавляли 0,11 моля диметилацетата диметилформамида. Выпавший осадок фильтровали, промывали диметилформамидом и перекристаллизовывали из диметилформамида.

2-R-6-карбоалкокси-7-(2-фениламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-a]пиримидины 51 а, б.

Смесь 0,005 моля 6-карбоалкокси-7-(2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-a]пиримидина **50 г**, з 0,005 моля анилина и 4 мл диметилформамида кипятили 5 минут, охлаждали. Выпавший в осадок продукт реакции фильтровали и перекристаллизовывали из диметилформамида.

2-R-5-R¹-7-R²-6,7-дигидропиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-оны 52 а-о.

Смесь 0,005 моля 2-R-5-R¹-6-карбоалкокси-7-(2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-a]пиримидина, 0,006 моля амина, 2 мл уксусной кислоты кипятили 20-30 минут. Выпавший в осадок продукт реакции фильтровали и перекристаллизовывали из диметилформамида, промывали спиртом и сушили.

2-R-7-фенилпиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-оны 52 к, л (встречный синтез).

Смесь 0,005 моля 7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинкарбоксанилида **45 а, в**, 0,006 моля диметилацетата диметилформамида и 3 мл диметилформамида кипятили 20 минут. Выпавший в осадок продукт реакции фильтровали и перекристаллизовывали из диметилформамида, промывали спиртом и сушили.

2-R-3-Карбоэтокси-4-(2-диметиламино-1-винил) пиримидо[1,2-a]бензимидазолы 53 а, б.

Смесь 0,1 моля 2-R-3-карбоэтокси-4-метилпиримидо[1,2-a]бензимидазола **44 в, д**, 0,11 моля диметилацетата диметилформамида и 30 мл диметилформамида кипятили 20 минут, разбавляли 30 мл спирта. Выпавший осадок кристаллизовали из смеси этанол – диметилформамид.

3-R-пиридо[3',4':5,6]пиримидо[1,2-a]бензимидазол-4(3H)-оны 54 а-в.

Смесь 0,005 моля 3-карбоэтокси-4-(2-диметиламино-1-винил)пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола **53**, 0,005 моля амина и 2мл уксусной кислоты кипятили 30 минут. Выпавший после охлаждения осадок фильтровали, перекристаллизовывали из уксусной кислоты, промывали водой и сушили.

7-(2-этокси-2-метилвинил)-6-карбоэтокси[1,2,4,]триазоло[1,5-*a*]пиримидины 55 а-в.

Смесь 0,1 моль 6-карбоэтокси-2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина **43**, 0,2 моля триэтилортоацетата, 0,06 моль ацетата натрия и 30 мл диметилацетамида кипятили 15 часов. Охлажденную массу выливали в 200 мл подсоленной воды, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Высушенный продукт растворяли в 30 мл хлороформа и фильтровали полученный раствор через слой силикагеля высотой 2 см на фильтре диаметром 7 см. Остаток получившийся после отгонки хлороформа перекристаллизовывали из спирта.

7-*R*-8-метил-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-оны 56 а-е.

Смесь 0,005 моля 7-(2-этокси-2-метилвинил)-6-карбоэтокси[1,2,4,]триазоло[1,5-*a*]пиримидина **55**, 0,005 моля амина и 2мл диметилацетамида кипятили 2 часа. Выпавший после охлаждения осадок фильтровали, перекристаллизовывали из смеси этанол – диметилацетамид.

4Н-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-*d*][1.2]дiazепины 58 а-г.

Смесь 0,005 моля 2-*R*-5-*R*¹-6-карбоалкокси-7-(2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-*a*]пиримидина, 0,01 моля гидразин-гидрата, 2 мл уксусной кислоты кипятили 20-30 минут. Выпавший в осадок продукт реакции фильтровали, промывали спиртом и сушили.

2-*R*-6,7-дигидро-7-аминопиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-оны 52 н-р.

Смесь 0,005 моля 2-*R*-6-карбоалкокси-7-(2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-*a*]пиримидина, 0,01 моля гидразин-гидрата, 2 мл диметилформамида кипятили 20 минут. Выпавший в осадок продукт реакции фильтровали, перекристаллизовывали из диметилформамида.

6,7-дигидро-7-*R*-аминопиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-оны 52 с-у.

Смесь 0,005 моля 6-карбоалкокси-7-(2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-*a*]пиримидина, 0,01 моля арил(гетарил)гидразина, 2 мл уксусной кислоты кипятили 20 минут. Реакционную массу разбавляли 5 мл изопропилового спирта, выпавший в осадок продукт реакции фильтровали, перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – диметилформамид.

2-*R*-7-гидрокси-6-ацетил-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидины 59 а-в.

К 0,01 моля 2-*R*-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидина смоченного 3 мл этанола добавляли 10 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия. Смесь нагревали до 60 °С, охлаждали и добавляли к полученной суспензии 8 мл 20%-ной соляной кислоты. Выпавший осадок фильтровали, промывали дистиллированной водой и сушили.

3-ацетил-4-гидроксибенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин 61.

К 0,01 моля 3-карбоэтокси-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидина смоченного 3 мл этанола добавляли 10 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия. Смесь нагревали до 60 °С, охлаждали и добавляли к полученной суспензии 10 мл 20%-ной соляной кислоты. Выпавший осадок фильтровали, промывали дистиллированной водой и сушили. Высушенный продукт перекристаллизовывали из диметилформамида.

2-*R*-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины 63 а-в.

К раствору состоящему из 0,1 моля 6-ацетил-7-метил[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидина **43** и 50 мл диметилформаида нагретому до 80 °С, при перемешивании добавляли 0,11 моля диметилацетата диметилформаида. Выпавший осадок фильтровали, промывали диметилформаидом и перекристаллизовывали из диметилформаида.

2-R-пиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 66 а-в.

Смесь 0,005 моля 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина, 0,8 г ацетата аммония и 4 мл диметилформаида кипятили 1 час. Выпавший при охлаждении реакционной массы осадок фильтровали, промывали этанолом, затем водой. Высушенный образец кристаллизовали из диметилформаида.

6-(Пиразол-2Н(1Н)-3(5)-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 68 а, б.

Смесь 0,005 моля 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина, 1 мл гидразин-гидрата и 3 мл диметилформаида кипятили 1 час. Остывшую реакционную массу разбавляли 5 мл этанола и охлаждали до -10 °С. Выпавший осадок фильтровали и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – диметилформаид.

2-R-пиразоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 69 а, б.

Смесь 0,002 моля 2-R-6-(пиразол-2Н(1Н)-3(5)-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **68**, 0,003 моля диметилацетата диметилформаида и 2 мл диметилформаида кипятили 15 минут. Выпавший осадок фильтровали и перекристаллизовывали из диметилформаида.

2-R-7-метил-6-(2-R1-пиримидин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 70 а-е.

Смесь 0,003 моля 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина, 0,003 моля амидина (гуанидина) и 2 мл

диметилформамида кипятили, пока образовавшаяся вначале зеленоватая окраска реакционной смеси, не перейдет в темно-красную. Охлажденную смесь разбавляли 3 мл этанола, фильтровали выпавший в осадок продукт реакции и кристаллизовали из смеси этанол – диметилформамид.

4-арил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилаты 71 а-в, 4-арил-1,4-дигидро-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксанилиды 72 а-в.

К смеси 0.005 моль 2-аминобензимидазола, 0.006 моль ариальдегида и 0.005 моль ацетоуксусного эфира (ацетоацетанилида) в 7 мл этанола добавляли 2-3 капли хлористоводородной кислоты и кипятили 2 ч. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из диметилформамида.

6-R-5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 73 а-и.

Смесь 0,05 моля аминотриазола, 0,06 моля ариальдегида, 0,05 моля ацетилацетона (, ацетоуксусного эфира, бензоилацетона, ацетоацетамидов), 5 мл диметилформамида кипятили 2 часа, остывшую реакционную массу разбавляли 5 мл диметилформамида. Выпавший осадок фильтровали, и кристаллизовали из смеси диоксан – диметилформамид.

2-R-5-метил-6-карбоэтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 74 а-в.

К кипящему раствору 0,05 моля 6-карбоэтокси-5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина в 20 мл уксусной кислоты в течение 1 часа прикапывали раствор 0,04 моля хромового ангидрида в 15 мл 80%-ной уксусной кислоты, затем смесь кипятили еще 30 минут и выливали в 200 мл воды. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Высушенный продукт перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

2-R-5-[(E)-2-диметиламино-винил]-6-карбоэтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины 75 а-в.

Смесь 0,1 моля 4-метил-5-карбоэтокси-7-арилтриазолопиримидина, 0,11 моля диметилацетата диметилформамида, 10 мл диметилформамида кипятили 8 часов и выливали при перемешивании в 50 мл воды. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой. Высушенный от воды осадок растворяли в 30 мл хлороформа и фильтровали через слой силикагеля высотой 3 см на фильтре диаметром 7 см. Из полученного фильтрата отгоняли хлороформ и остаток кристаллизовали из этанола.

2-R-9-арил-7-R¹-пиридо[4,3-d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-8(7H)-оны 76 а-з.

Смесь 0,005 моля 2-R-5-[(E)-2-диметиламино-винил]-6-карбоэтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидина, 0,006 моля амина, 2 мл уксусной кислоты кипятили 1 час. Выпавший осадок фильтровали и кристаллизовали из минимального количества диметилформамида. Если осадок не выпадал, смесь разбавляли 5 мл изопропилового спирта и охлаждали до 0 °С.

1-R¹-3-R²-1,2,3,4-тетрагидро[1,3,5]триазино[1,2-a]бензимидазолы 77 а-ж.

Смесь 0.005 моля бензимидазол-2-иламина, 0.011 моль формалина и 0.005 моля амина кипятили в 10 мл диоксана в течение 2 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана.

1-[(3,4-дигидро-3-метил[1,3,5]триазино[1,2-a]бензимидазол-1(2H)-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил[1,3,5]триазино[1,2-a]бензимидазолы 78 а, б. Метод А.

Смесь 0.01 моль 2-аминобензимидазола, 0.03 моль формальдегида в виде 40%-го водного раствора и 0.01 моль первичного амина кипятили в 10 мл диоксана в течение 2 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диметилформамида.

1-[(3,4-дигидро-3-метил[1,3,5]триазино[1,2-a]бензимидазол-1(2H)-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил[1,3,5]триазино[1,2-a]бензимидазолы 78 а, б. Метод В.

Смесь 0.01 моль 1-R¹-3-R²-1,2,3,4-тетрагидро[1,3,5]триазино[1,2-*a*]бензимидазолы **77 а, б** 0.015 моль формальдегида в виде 40%-го водного раствора кипятили в 10 мл диоксана в течение 2 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диметилформамида.

ВЫВОДЫ

1. Осуществлено систематическое исследование по разработке методов построения новых азагетероциклических систем на основе каскадных реакций амидинов, гуанидинов и аминокетолов.
- 2 Разработаны новые трехкомпонентные реакции: амидинов и гуанидинов, ортоэфиров и метиленактивных моно- и дикарбонильных соединений; амидинов и гуанидинов, монокарбонильных и метиленактивных соединений (β -дикетон, ацетоацетанилидов, кетоэфиров).
3. Показано, что изученные трехкомпонентные реакции амидинов и гуанидинов применимы к их циклическим аналогам – аминокетолом. При этом установлено, что при трехкомпонентном взаимодействии 3-амино-5-R-1,2,4-триазолов, альдегидов и линейных β -дикарбонильных соединений образуются 5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидины. Взаимодействие 2-аминобензимидазола, альдегидов и метиленактивных карбонилсодержащих соединений (линейных кетоэфиров, ацетоацетанилидов) приводит к 3-карбоэтокси-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинам. 3-аминотриазолы и 3-аминопиразолы в реакции с диметилацеталем диметилформамида и циклическими β -дикетонами дают 8,8-R,R-8,9-дигидро[1,2,4]триазоло(пиразоло)[1,5-*a*]хиназолин-6(7*H*)-оны. При трехкомпонентном взаимодействии 3-амино-5-R-1,2,4-триазолов, альдегидов и линейных β -дикарбонильных образуются 5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидины.

4. Разработан подход к синтезу ранее неизвестных гетарилиминогексагидро-1,3,5-триазинов, показана возможность аннелирования триазинового цикла к аминобензимидазолам и триазино[1,2-а]бензимидазолам.
5. Установлено, что синтезированные 2-R-6-карбозтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидины и 3-ацетил-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин в водной щелочи претерпевают каскадную ANRORC-перегруппировку.
6. Предложен способ функционализации 4-метил-5-карбоалкоксипиримидинов, 2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксипиримидинов, 2-R-5-метил-6-карбозтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов и 6-карбозтокси-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов по активированной метильной группе, позволяющий аннелировать к ним пиридиновый и diazepиновый циклы.
7. На основе полученных 2-R-4-метил-5-ацетилпиримидинов и 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов разработан синтез гетарилпиримидинонов и гетарилпиразолонов, причем установлено, что для триазолопиримидинов этот синтез включает в себя нуклеофильную перегруппировку.
8. Проведен биологический скрининг полученных веществ и выявлены эффективные ингибиторы некоторых протеинкиназ. Найдены новые высокоэффективные регуляторы роста растений. Предложены экстрагенты для извлечения ионов церия из гидрометаллургических растворов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weis A.L. A Versatile Two-Step Synthesis of Dihydropyrimidines / A.L. Weis // Synthesis. - 1985. - N. 5. - P. 528-530.
2. Weis A.L. Dihydropyrimidines. 7. Synthesis and crystal structure of 3,4-diaza-6,7-benzo-8-oxabicyclo-[3.3.1]-nonenes / A.L. Weis, F. Frolov // J. Org. Chem. - 1984. - V. 49. - P. 3635-3637.
3. Dodson R.M. The reaction of amidines with α,β -unsaturated ketones R.M. Dodson, J.K. Seyler // J. Org. Chem. - 1951. - V. 16. - P. 461-465.

4. Marsura A. A New Meshod for the Synthesis of 2,6-Disubstituted 4(3H)-Pyrimidinones from Benzamidine / A. Marsura, C.L. Duc // *Synthesis*. - 1982. - N. 7. - P. 595-597.
5. Roberts R.R. Acetylenes. Part 2. 2-Methylpyrimidin-4(3H)-ones and 4-Amino-6-(1-hydroxyalkyl)-2-methylpyrimidines from Alka-2,3-dienoates and 4-Hydroxyalk-2-ynenitriles, Respectively / R.R. Roberts, S.R. Landor, E.A. Bolessa // *Tetrahedron Lett.* - 1994. - V. 35, N. 19. - P. 3021-3024.
6. Weis A.L. Dihydropyrimidines. Part 6. 5-Acethyldihydropyrimid via condensation of olefinic acetylacetones with amidines. Reinvestigation of Ruhemann's reaction / A.L. Weis, F. Frolov // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* - 1986. - V. 1. - N. 1. - P. 83-90.
7. Synthesis of Novel Dihydropyrimidines and Tetrahydropyrimidines / H. Cho, A. Mizuno, K. Shima, Y. Takeuchi // *J. Org. Chem.* - 1985. - V. 50. - P. 4227-4230.
8. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп / Под ред. Бабичева Ф.С. - Киев: Наук. думка. - 1987. - С. 139. 144.
9. Рубцов М.В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М.В. Рубцов, А.Г. Байчиков. - М. : Медицина. - 1971. - С. 207.
10. Synthetic antimalarials. Part III. Some derivatives of mono-and dialkylpyrimidines / R. Hull, B.J. Lovell, H.T. Openshaw, L.S. Paymen, A.R. Todd // *J. Chem. Soc.* - 1946. - P. 357-362.
11. Cooc A.H. Experiment in the piperidine series. Part I / A.H. Cooc, K.J. Reed // *J. Chem. Soc.* - 1945. - P. 399-402.
12. Lazar J. Saturated Heterocycles, Part 172. Syntesis of 2,6-Disubstituted-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine Derivatives / J. Lazar, G. Bernath // *J. Heterocycl. Chem.* - 1990. - V. 27. - P. 1885-1992.
13. Studies of Seven-Membered Heterocyclic Compaunds Containing Nitrogen. X. Syntesis of 5,6,8,9-Tetrahydro-7H-pyrimido[4,5-d]azepines / H. Yamamoto, M. Nakata, S. Morosawa, A. Yokoo // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* - 1971. - V. 44. - P. 153-158.
14. Nishiwaki T. Synthesis of 4-(2-Thienyl)pyrimidine Derivitives. Studies of Heterocycles Chemistry. VI / T. Nishiwaki // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* - 1970. - V. 43. - P. 937-939.
15. Pyrimidinones. 1. 2-amino-5-halo-6-aryl-4(3H)-pyrimidinones. Interfero N-inducing antiviral agents / Skulnick, S.D. Weed, E.E. Edison, W. Wierenga // *J. Med. Chem.* - 1985. - V. 28, N. 12, - P. 1864-1869.
16. Curd F.H. Synthetic antimalarials. Part I. Some derivatives arylamino and aryl substituted pyrimidines/ F.H. Curd, F.L. Rose // *J. Chem. Soc.* - 1946. - P. 343-351.

17. Д.В. Крыльский. Аза-бинуклеофилы в реакциях трехкомпонентной конденсации / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2005. - Т. 48 - Вып. 6. - С. 72-74.
18. K. Yokoyama, K. Kato, T. Kitahara, H. Ohno, T. Nishina, A. Awaya, T. Nakano, K. Watanabe, S. Saruta, M. Kumakura // Eur. Pat. Appl. Ep.188094, Chem. Abstrs, 1986, 105, 208919a.
19. Wada A. Synthesis of Pyrido[4,3-d]pyrimidin-5(6H)-ones via Anionic Cycloaddition Methyl 2,4-Dimethoxy-6 methyl-5-pyrimidinecarboxylate with Imines / A. Wada, S. Hirai, and M. Hanaoka // Chem. Pharm. Bull. - 1991. - V. 39. - N. 5. - P. 1189-1192.
20. Комков А.В. Построение пиридо[4,3-d]пиримидиновой системы на основе N-цианобензамидина и диэтилового эфира ацетон-1,3-дикарбоновой кислоты / А.В. Комков, В.А. Дорохов // Изв. АН Сер. хим., 2007. - Т. 56. - N. 11 - С. 2212-2214
21. Synthesis of 4-Substituted and 6-Substituted 1,6-Naphthyridin-5(6H)-ones / M. Balog, I. Hermecz, K. Simon, L. Pusztay // J. Heterocycl. Chem. - 1989. - V. 26. - P. 1755-1769.
22. A new entry to pyrazolo[1,5-a]pyrido[3,4-e]pyrimidine derivatives / F. Bruni, S. Chimichi, B. Cosimelli, A. Costanzo, S. Selleri // Heterocycles. - 1990. - V. 31. - N. 6. - P. 1141-1149.
23. Аннелирование пиридинового цикла к вицинальным метилэтоксикарбонилпиримидинам / Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, А.И. Сливкин // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2009. - № 9. - С. 1934-1937.
24. Синтез новой гетероциклической системы 8,13,13b,14-тетрагидроиндоло[2,3-a]пиримидо[5,4-g]-хинолизин-5(7H)-она / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, С.И. Фирганг, А.С. Шестаков, Х.С. Шихалиев // Химия гетероциклических соединений. - 2011. - № 10. - С. 1573-1575.
25. Claisen L. Ueber eine neue Bildungsweise des Benzoylessigäthers / L. Claisen, O. Lowman // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1887. - V. 20. - P. 651-654.
26. Claisen L. Ueber die Einführung von Säureradicalen in ketone / L. Claisen // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1887. V. 20. - P. 655-657.
27. Sakurai H. α -Carboxylation reaction of carbonyl compounds with bromomagnesium ureide-carbon dioxide adducts / H. Sakurai, A. Shirahata, A. Hosomi // Tetrahedron Lett. - 1980 - V. 20. - P. 1967-1970.
28. Charlton J. L. The Synthesis of Methylchromone-3-carboxylic Acid / J. L. Charlton, G. Lypka, V. Sayeed // J. Heterocycl. Chem. - 1980. - V. 17. - P. 593-594.

29. Gushman M. Nitratium of the Lithium Potassium Dianions of Phenolic Alkyl Aril Ketones with Propyl Nitrate: Synthesis of Nitroalkyl Hydroxyphenyl Ketones / M. Gushman, J. Mathew // *Synthesys* – 1982. - N. 5. - P.397-399.
30. Structure Activiti Relationships Among DNA-Gyrase Inhibitors. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Chromones and Coumarins Related to Oxolinic Acid/ T. Högberg, M. Vora, S. D. Drace, L. A. Mitscher, D. T. W. Chu // *Acta Chem. Scand.* – 1984. - V. 38B. - P. 359-366.
31. Chu D. T. W. A Regiospecific Synthesis of 1-Methylamino-6-fluoro-7(4-methylpiperazin-1-yl) -1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid / D. T. W. Chu // *J. Heterocycl. Chem.* – 1985. – V. 22. - P. 1033-1034.
32. Dowlatshahi H. A. Synthesis of ethyl 7-methoxy-4-oxocinnoline-3-carboxylate / H. A. Dowlatshahi // *Synth. Commun.* – 1985. – V. 15. - P. 1095-1100.
33. Synthesis and Structure-Activiti Relationships of Novel 7-Substituted 1,4-Dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1,8-naphtyridine-3-carboxylic Acids as Antitumor Agents. Part 1 / K. Tomita, Y. Tsuzuki, K. Shibamori, M. Tashima, F. Kajikawa, Y. Sato, S. Kashimoto, K. Chiba, K. Hino // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. - P. 5564-5575.
34. Pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-ones: A Novel Class of Antiinflammatory Macrophage Colony-Stimulating Factor-1 Receptor Ingibitors / H. Huang, D. A. Hutta, J. M. Rinker, H. Hu, W. H. Parsons, C. Schubert, R. L. DesJarlais, C. S. Crysler, M. A. Chaikin, R. R. Donatelli, Y. Chen, D. Cheng, Z. Zhou, E. Yurkov, C. L. Manthey, M. R. Player // *J. Med. Chem.* – 2009 – V. 5. - P. 1081-1099.
35. Tsudji T. Convenient Synthesis of 2,7-Disubstituted 5H-1,3,4-Tiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones and Related Compaunds / T. Tsudji, K. Takenaka // *Bull.Chem.Soc.Jpn.* - 1982 - V. 55. – P. 637-638.
36. Adams V.D. Improved Syntheses 4(3H)-pyrimidinones / V.D. Adams, R.C. Anderson // *Synthesis*, - 1974. – N. 4. - P. 286-288.
37. Turshi I. J. A New Synthesis of Oxazolo[5,4-d]pyrimid-7-ones / I. J. Turshi, C.A. Maryanoff // *Synthesis*. – 1983 - N. 10. - P. 837-839.
38. 5-Substituierte 2-amino-6-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-4-one. Antivira le und interferonwirkung verursachende agenzien / W. Wierenga, H.I. Skulnick, D.A. Springfellow, S.D. Weed, H.E. Renis, E.E. Eidson // *J. Med. Chem.* – 1980. – V. 23. - P. 327-329.
39. Bermath G. Nitrogen Bridgehead Compaunds VIII (1,2). Ring Transformation IV (3). Synthesis and Reactions of 2,3-cycloalkylene-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones / G. Bermath, F. Fueleop, I. Hermecz, Z. Meszaros, G. Toth // *J. Heterocycl. Chem.* – 1979. – V. 16. - P. 137-144.

40. А.Ю.Потапов. Синтез и свойства эфиров 3-(4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот / А.Ю.Потапов, А.В. Фалалеев, Х.С. Шихалиев // Всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии, 19-23 апреля 2010 г. тез. докл. - Москва. Российский университет дружбы народов, 2010. - С. 123-124.
41. Reaction of 4-hydroxy-3-arylpropionyl-2-pyrones with phenylhydrazin – synthesis of a new pyrazole series / Y. Rachedi, M. Hamdi, R. Sakellariou, V. Speziale// Synth. Commun. - 1991. – V. 21. - P 1189-1199.
42. Cyclization reaction of 3-hydrazino[2,2,4]triazino[5,6-b]indole / F.F. Abdel-Latif, R.M. Shaker, S.A. Mahgoub, M.Z.A. Badr // J Heterocycl Chem – 1989. – V. 26. - P 769-772.
43. Синтез гетероциклических структур на основе 4,6-диметилпиримидил-2-гидразина / Н.В. Гусакова, Х.С. Шихалиев, А.С. Шестаков // Изв. Вузов. Химия и хим. Технология. – 2005.- Т. 48. - С. 64-66.
44. Nashimura T. Reaction of guanidines with α -diketones. Syntheses of 4,5-disubstituted-2-aminoimidazoles and 2,6-unsymmetrically substituted imidazo[4,5-d]imidazoles / T. Nashimura, K. Kitajima // J. Org. Chem. – 1979. – V. 44. – N. 5. – P. 818-824.
45. Preparation of 2,4-disubstituted imidazoles: 4-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazole / B. Li, C.K-F. Chiu, R.F. Hank, J. Murry, J Roth, H. Tobiassen // Organic syntheses. – 1981. – V. 81. - P. 105-107.
46. Little T.L. A simple and practical synthesis of 2-aminoimidazoles / T.L. Little, S.E. Webber // J. Org. Chem. – 1994. – V. 59, N. 24. – P. 7299-7305.
47. Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles 6. Formation and Structures of imidazolinones and Related Compounds through Cyclization of Diamino-methylenehydrazones whis Dimethyl Acetylendcarboxylate / Y. Miyamoto, C. Yamazaki // J. Heterocycl. Chem. – 1994. V. 31. – P. 1445-1448.
48. Исследования в области производных β -дикарбонильных соединений. II. Синтез 2,4-замещенных пиримидинов / В.Т. Климко, В.А. Михалев, А.П. Сколдинов // Журнал общей химии. – 1960. – Т. 30, вып. 4. – С. 1258-1264.
49. Raison G.G. Preparation and reaction of thiocarbamoyl- and thioureido-amidines / G.G. Raison // J. Chem. Soc. - 1957. - P. 2858-2861.
50. Greenhill J.V. Functionalised enamminones and their use in heterocyclic synthesis / J.V. Greenhill, I. Chaaban, P.J. Steel // J. Heterocycl. Chem. – 1992. V. 29, N. 6. – P. 1375-1783.
51. Synthesis, Polarography and Herbicidal Activiti of Quaternary Salts of 2-(4-Pyridyl)pyrimidine and Related Compounds / H. Fischer, L.A. Summers // J. Heterocycl. Chem. – 1980. V. 17, N. 1. – P. 333-336.
52. Pochat F. 2,4-Diaminopyrimidine: 6-Substituerte 5-alkyltio- (oder Aryltio-) derivate / F. Pochat // Synthesis. – 1989. - №. 5. – P. 379-381.

53. Haas G. The Synthesis of Heteroaromatic Nitro Compounds from 3-Nitrochromone / G. Haas, J.L. Stanton, T. Winkler // *J. Heterocycl. Chem.* – 1981. – V. 18. – P. 619-622.
54. Ghosh C.K. Reaction of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic acid with phenylhydrazine, Guanidine, and Hydroxylamine / C.K. Ghosh, K.K. Mukhopadhyay // *Synthesis*. – 1978. – N. 10. – P. 779-781.
55. Satio S. N-Substituted Phenantroimidazolamines from the Reaction of phenantrenequinone with Monosubstituted Guanidines / S. Satio, H. Ozaki, H.A. Intano // *Chem. Pharm. Bull.* – 1982. – V. 30. – P. 3890-3896.
56. Chase B. H. Antimalarial activity in 2,4-diamino-5-arylpyrimidines. Some reaction of α -formylphenylacetonitrile / B. H. Chase, G.P. Trurston, J. Welker // *J. Chem. Soc.* - 1951. - P. 3439-3444.
57. New Synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines. Reaction of 6-alkoxy-5-cyano-3,4-dihydro-2-pyridones with guanidine and cyanamide / P. Victory [et al.] // *Heterocycles*. – 1985. – V. 23, N. 5. – P. 1135-1141.
58. Huffman K.R. N-Cyanoimidates / K.R. Huffman, F.S. Schaefer // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – N. 7. – P. 1816-1821.
59. Urban R. Synthesis d' amino-5-pyrimidines et des sulfanilamids correspondants / R. Urban, O. Schnider // *Helv. Chim. Acta.* – 1958. – V. 41, N. 6. – P. 1806-1816.
60. McFadden H.G. Synthesis of 4,6-Dialkylpyrimidine-5-carbonitriles / H.G. McFadden, J. L. Huppertz // *Aust. J. Chem.* – 1992. – V. 45. - N. 6. – P. 1045-1050.
61. Мамаев В.П. XLVII. Новый метод синтеза 2-аминопиримидинов / В.П. Мамаев, А.Л. Вайс // *Химия гетероцикл. соедин.* – 1975. - № 11. – С. 1555-1559.
62. Kashima C. The Synthesis and Properties 2-Substituted Dihydropyrimidines / C. Kashima, M. Shimizu, Y. Omote // *J. Heterocycl. Chem.* - 1989. - V. 26. - P. 251-254.
63. Chen C. A Convenient Synthetic Method for Trisubstituted s-Triazines / C. Chen, R. Dagnino, J.R. McCarthy // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. - N. 26. – P. 8428-8430.
64. Pteridines. XXVI. Preparation and properties of some 3,4- and 5,6-dihydropteridines / Taylor E.C., Perlman K.L., Kim Y., Sword I.P., Jacobi P.A. // *J. Amer. Chem. Soc.* - 1973. - V. 95. (19). – P. 6413-6427.
65. Moharir I.E. Synthesis of 4-Aminotriazine / I.E. Moharir // *Indian J. Chem.* - 1974. – V. 12. (5) – P. 490-495.
66. Кириллова М.А. Трехкомпонентный синтез 5-фторурацила / М.А. Кириллова, И.А. Маретина, А.А. Петров // *Журнал общей химии* - 1971. – №. 1. – С. 14-19.

67. Pentimalli Z. The Chemistry of alpha-Haloketones and Their Utility in Heterocyclic Synthesis / Z. Pentimalli, G. Milani // *Gazz. Chim. Ital.* - 1970. - V. 100 (12) - P. 1106.
68. Мельникова Т.Г. 5-Замещенные 2-алкил- и 2-арилсульфонилиминогексагидро-1,3,5-триазины / Т.Г. Мельникова, М.Е. Шагаева, О.А. Лукьянов // *Изв. АН. Сер. Химическая.* - 2001. - № 3. - С. 461-464.
69. King H. Antiplasmodial action and chemical constitution; guanidines and diguanides / H. King // *J. Chem. Soc.* - 1946 - P. 1063-1069
70. Синтезы гетероциклических соединений : в 16-ти вып. / под ред. А.Л. Мнджояна. - Ереван : Изд-во АН Арм.ССР. - 1972. - Вып. 9. - С. 25.
71. Шихалиев Х.С. Гетероциклические системы на основе 2,2,4-триметилгидро-хинолинов : дис. ... д-ра хим. наук : 020003 : защищена 30.01.03 : утверждена 23.05.03 / Х.С. Шихалиев. - Саратов, 2002. - 303 с.
72. Pyrimidinones. 3. N-Substituted 6-phenylpyrimidones and pyrimidinediones with diuretic/hypotensive and anti-inflammatory activity / H.I. Skulnick, J.H. Ludens, M.G.Wendling, E.M. Glenn, N.A. Rohloff, R.G. Smith, W. Wierenga // *J. Med. Chem.*, 1986, 29, p. 1499-1504.
73. Карбонильные соединения и гуанидины: богатство комбинаций в синтезе азагетероциклов / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.В. Фалалеев, Ю.А. Ковыгин, А.Ю. Потапов // *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов : сб. науч. тр.* - Саратов, 2004. - С. 308-311.
74. Крыльский Д.В. Трехкомпонентные конденсации с участием гетарилгуанидинов / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* - 2005. - Т. 48, вып. 1. - С.61-63.
75. Бензоксазолил- и бензотиазолилгуанидины в реакциях трехкомпонентной конденсации / Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов, М.Ю. Крысин, И.Н. Трефилова, Х.С. Шихалиев // *Химия гетероциклических соединений.* - 2006. - № 7. - С. 1080-1088.
76. Quinazolyl-2-guanidines in the synthesis of polyazaheterocycles / Kh.S. Shikhaliev, D.V. Krylski, A.U. Potapov, A.V. Falaleev // *Chemistry of nitrogen containing heterocycles : abstr. of International conf.* - Kharkiv, Ukraine, 2003. - P. 125.
77. Фалалеев А.В. 6(7)-R-4-метилхиназолил-2-гуанидины в реакциях гетероциклизации : дис. ... канд. хим. наук : 020003 : защищена 13.12.01 / А.В. Фалалеев. - Саратов, 2001. - 175 с.
78. Х.С. Шихалиев. Трехкомпонентный синтез 4-арил-2-гетариламино-5-цианопиримидинов / Х.С. Шихалиев, В.И. Крыльская, А.Ю. Потапов // *Известия Академии наук. Серия химическая.* -2006. - № 6. - С. 1049-1050.

79. Х.С. Шихалиев. Гетарилгуанидины в трехкомпонентном синтезе 2-гетариламино-5-циано-4-арилпиримидинов / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2006. - № 1. - С. 74-76.
80. Никелл Л.Дж. Регуляторы роста растений. Применение в сельском хозяйстве / Под ред. В. И. Кефели - М: Колос, 1984 - 192 с.
81. Greenhalgh R. Guanidine Compounds: IV. Acerylation of Some Alkyl-Substituted Guanidines with Acetic Anhydride and Ethyl Acetate / R. Greenhalgh, R.A. Bannard // Can. J. Chem. – 1961. – V. 39. – P. 1017-1029.
82. Acker D.S. A Convenient Laboratory Synthesis of Certain 6-Hydroxypurines and 7-Hydroxy-*v*-triazolo[d]pyrimidines / D.S. Acker, J.E. Castle // J. Org. Chem. – 1958. – V. 23. – P. 2010-2011.
83. Ueber die Reactionen von Monosubstituierten Guanidinen mit 1-Phenyl-1,3-butandion. Ueber Heterocyclen / W. Wendelin, K. Scherzmann, K. Schweiger, A. Fuchsgruber // Monatsh. Chem. – 1983. – V. 114. – P. 1371-1379.
84. Трехкомпонентные конденсации гетарилгуанидинов с альдегидами (кетонами) и дикарбонильными соединениями / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, М.Ю. Крысин // Химия гетероциклических соединений. - 2006. - № 10. - С. 1549-1554.
85. Синтез аминопиримидинов – ингибиторов серин-треониновых киназ / А.Ю. Потапов, М.Ю. Крысин, Х.С. Шихалиев, Н.В. Столповская, П.С. Романов // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2011. - № 2. - С. 37-40.
86. Пути построения гетероциклических систем на основе гуанидинов и карбонильных соединений / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.В. Фалалеев, Ю.А. Ковыгин, А.Ю. Потапов // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений Азотсодержащие гетероциклы под редакцией докт.хим.наук В.Г. Карцева, - Том 1 ICSPF. - Москва, 2006.
87. Трехкомпонентная конденсация гетарилгуанидинов с аминами и формальдегидом / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, М.Д. Пешков // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2004. - Т. 47, Вып. 3. - С. 151-153.
88. Umsetzung von 2-Guanidino-benzimidazol mit elektrophilen Reagentien / D. Martin, H. Graubau, G. Kemper, W. Ehrlichmann // J. Prakt. Chem. – 1981. – С. 303-308.
89. А.Ю. Потапов. Бензимидазолил- и бензотиазолил-2-гуанидины в реакциях с карбонильными соединениями / А.Ю. Потапов, А.А. Павленко, Д.В. Крыльский // Актуальные проблемы современной науки. Ч.9. Органическая химия. Труды 1-го Международного форума, 12-15 сентября 2005 г. - Самара, 2005. - С. 70-73.

90. Трехкомпонентная конденсация 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а]-[1,3,5]триазин-2-иламинов с формалином и первичными аминами / А.Ю. Потапов, А.С. Шестаков, В.Н. Вережников, Х.С. Шихалиев // Журнал органической химии. - 2011. - Т. 47. - Вып. 7.- С. 1057-1059.
91. А.Ю. Потапов. Трехкомпонентная конденсация 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а]-[1,3,5]триазин-2-иламинов с формальдегидом и первичными аминами / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармобразование - 2010». Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ, 20-22 апреля 2010 г. - Воронеж, 2010. - Ч. - 2: Научные основы создания новых лекарственных средств - С. 318-319.
92. Циклоконденсация 2-аминобензимидазола с димедоном и его арилиден-производными / В.В. Липсон [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2003. - № 8. - С. 1194-1201.
93. Циклоконденсация 2-аминобензимидазола с арилиденацетонитри-лами / С.А. Комыхов [и др.] // Органическая химия в XX веке : тез. докл. Шк. молод. учен., Москва, Звенигород, 26-29 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 19.
94. Циклоконденсация 2-аминобензимидазола с производными непердельных ароматических кислот и кетонов / М.Г. Широбокова [и др.] // Органическая химия в XX веке : тез. докл. Шк. молод. учен., Москва, Звенигород, 26-29 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 21.
95. Ямашкин С.А. Реакции ацетоуксусного эфира с арил- и гетариламинами / С.А. Ямашкин, Н.Я. Кучеренко, М.А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1997. - № 5. - С. 579-597.
96. Lalezari I. Reaction of *N*-Cyanofornimidates with some Heterocyclic Compounds. A New Synthesis of 5-Azaadenine and Related Compounds / I. Lalezari, S. Nabahi // J. Heterocycl. Chem. – 1980. – V. 17. – P. 1121-1123.
97. Synthesis of New Azoloazine Derivatives: New Routes to 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyrimidines, Pyrazolo[1,5-*a*]pyridines and Pyrazolo[3,4-*b*]pyridinones / B. Al-Saleh [et al.] // J. Chem. Research (S). – 1999. – P. 654-655.
98. Dawood K.M. One-pot Synthesis of Some New Pyrazole, Isoxazole, Pyrimidine, Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole and Pyrindo[1,2-*a*]benzimidazole Derivatives / K.M. Dawood, A.M. Farag, Z.E. Kandeel // J. Chem. Research (S). – 1999. – P. 88-89.
99. Cyclocondensation of 4-arylidene-1,3-oxazol-5-ones with some aminoazoles / V.A. Chebanov [et al.] // Chemistry of nitrogen containing heterocycles : abst. of intern. conf, Kharkiv, Ukraine, 30 Sept. – 03 Oct. 2003. – Kharkiv, 2003. - P. 99.

100. 1,2,3,4-Тетрагидропиримидо-[1,2-а]бензимидазол-2- и -4-оны / В.В. Липсон [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2000. - № 9. - С. 1190-1196.
101. Трифторметилпроизводные 1,2,4-триазоло[1',5'-а']-пиримидо[4,5-d]бензо[б] пиранов / С.М. Десенко [и др.] // Кислород– и серусодержащие гетероциклы / под ред. В.Г. Карцева. – М., 2003. – Т. 1. – С. 70-71.
102. Kunstlinger M. Imidazo[1,2-a]pyrimidine aus 2-Aminoimidazolen und 3-Alkoxyacroleinen / M. Kunstlinger, E. Breitmaier // Synthesis. – 1983. - N. 1. – P. 161–162.
103. Десенко С.М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов // Харьков : Фолио, 1998. – 144 с.
104. Чипен Г.И. 3-Нитрамино-1,2,4-триазол / Г.И. Чипен // Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 14. – М. : ИРЕА, 1966. – С. 78.
105. Чернышов В.М. с-Амино[1,2,4]триазолы и конденсированные гетероциклические системы на их основе: синтез, особенности строения и реакционная способность : дис. ... д-ра хим. наук : 020003 : защищена 30.04.12 : утверждена 18.02.13 / В.М. Чернышов. – Ростов-на-Дону, 2012. – 388 с.
106. Практические работы по химии гетероциклов / А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак. // Ростов : Изд-во Ростовского Университета, 1988. – 124 с.
107. Synthesis of a new series of ditopic proligands for metal salts: differing regiochemistry of electrophilic attack at 3(5)-amino-5(3)-(pyrid-2-yl)-1H-pyrazole / C. M. Pask [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2006. - Vol. 47, N. 15. – P. 2531-2534.
108. Pyrimidine derivatives and related compounds. 4. A route for the synthesis of pyrazolo [3,4-e]-as-triazines, pyrazolo[3,4-d]pyrimidines, and pyrazolo[1,5-c]-as-triazines / M. H. Elnagdi [et al.] // J. Org. Chem. – 1976. - Vol. 41, N.24. – P. 3781-3784.
109. Riyadh S. M. Studies with β -oxoalkanonitriles: simple novel synthesis of 3-[2,6-diaryl-4- pyridyl]-3-oxopropanenitriles / S. M. Riyadh, H. M. Al-Matar, M. H. Elnagdi // Molecules. - 2008. – Vol.13, N. 12. – P. 3140-3148.
110. Elnagdi M. H. Reactions with β -cyanoethylhydrazine—II: Synthesis of some 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives / M. H. Elnagdi, D. H. Fleita, M. R. H. El-Moghayar // Tetrahedron. – 1975. - Vol. 31, N 1.- P. 63-67.
111. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model / M.J.S. Dewar [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1985. – V. 107, N. 13. – P. 3902 – 3909.
112. Кларк Т. Компьютерная химия / Т. Кларк ; перевод с англ. А.А. Коркина ; под ред. В.С. Мاستрюкова и Ю.Н. Панченко. // М. : Мир, 1990. – 384 с.

113. Минкин В.И. Теория строения молекул / В.И. Минкин, Б.Я. Симкин, Р.М. Миняев. // Ростов-на-Дону : Феникс, 1997. – 560 с.
114. Соловьев М.Е. Компьютерная химия / М.Е. Соловьев, М.М. Соловьев. // М.: Солон-Пресс, 2005. – 536 с.
115. Gaussian 98 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Menucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, J.A. Pople // Gaussian 98, Revision A. 3, Gaussian, Inc. Pittsburgh PA, 1998.
116. One-step Synthesis of 3,4-Dihydrobenzimidazo[2,1-b]quinazolin 1(2H)-ones in an Ionic Liquid / A. Shaabani, A. Rahmati, E. Farhang, A.H. Rezayan // Monatshefte fur Chemie. – 2007. – V. 138. – P. 615-618.
117. Граник В.Г. Ацетали амидов и лактамов в синтезе гетероциклических соединений (обзор) / В.Г. Граник // Химия гетероциклических соединений. – 1992. - № 6. - С. 762-780.
118. Синтез 8,8-R,R-8,9-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]хиназолин-6(7H)-онов /Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов, М.Ю.Крысин // Известия Академии наук. Серия химическая. -2005. - № 12. - С. 2805-2806.
119. Макаров В.А. Синтез и ЯМР-спектроскопическое исследование производных пиразоло[1,5-a]пиримидинов / В.А. Макаров, Н.П. Соловьева, В.Г. Граник // Химия гетероциклических соединений. – 1997. - № 5. - С. 619-628.
120. Левин Я.А. Конденсированные гетероциклы. III. Конденсация 3-амино-1,2,4-триазола с некоторыми β-кетокислотными эфирами / Я.А. Левин, Н.А. Гулькина, В. А. Кухтин // Журнал Общей Химии. – 1963. – Т. 33, № 8. – С. 2673-2677.
121. Werbel L.M. / L.M.Werbel, E.F. Elslager, V.P. Chu // J. Heterocycl. Chem. – 1973. – V. 10. – P. 631.
122. Methods for Controlling the Regioselection in the Reaction of 3-Amino-5-benzylthio-1,2,4-triazole with Acetylacetaldehyde Dimethyl Acetal / W.T. Monte [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 1989. – V. 26. – P. 1393-1396.
123. On Triazoles. XXXV. The Reaction of 5-Amino-1,2,4-Triazoles with Di- and Triketones / J. Reiter [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 1995. – V. 32, N. 2. – P. 407-417.

124. Synthesis of New Azoloazine Derivatives: New Routes to 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyrimidines, Pyrazolo[1,5a]pyridines and Pyrazolo[3,4-b]-pyridinones / B. Al-Saleh [et al.] // J. Chem. Research (S). – 1999. – P. 654-655.
125. Methods for Controlling the Regioselection in the Reaction of 3-Amino-5-benzylthio-1,2,4-triazole with Acetylacetaldehyde Dimethyl Acetal / W.T. Monte [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 1989. – V. 26. – P. 1393-1396.
126. On Triazoles XVI. The Reaction of 5-Amino-1,2,4-triazoles with β - and γ -Oxo Esters. A Novel *N*-Carbonylation Reaction / J. Reiter [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 1988. – V. 25. – P. 1751-1755.
127. Reiter J. On Triazoles 91IV. Synthesis of Cycloalka[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidinones / J. Reiter, G. Berecz, I. Pallagi // J. Heterocycl. Chem. – 1991. – V. 28, № 3. – P. 721-729.
128. Синтез и строение 2-*R*-7-метил [1,2,4]триазоло[2,3-*a*]пиримидинов / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов, С.Е. Нефедов, О.Е. Сидоренко // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2008. - № 6. - С. 1244-1248.
129. А.Ю. Потапов. Аминоазолы и ацетоацетамиды в трехкомпонентной конденсации / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, В.И. Крыльская // Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых. Материалы Международной научной конференции, 10-12 сентября 2006 г. - Астрахань, 2006. - С. 71.
130. Е.Л. Полухин. Построение пиридинового цикла на 6-этоксикарбонил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5а]пиримидинах / Е.Л. Полухин, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Материалы Всероссийской научной конференции (с международным участием). Успехи синтеза и комплексообразования, 18-22 апреля 2011 г. - Москва. Российский университет дружбы народов, 2011. - С. 199.
131. Построение пиридинового цикла на 5-метил-6-карбозокситриазолопиримидинах / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, Х.С. Шихалиев, В.Н. Вережников // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2011. - № 2. - С. 41-45.
132. 5-Амино-4-фенилпиразол в реакции аннелирования пиридинового цикла / А.Ю. Потапов, А.С. Чувашлев, Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2008. - № 2. - С. 147-149.
133. Региоселективные и региоспецифичные реакции этил *орто*-(диметиламиновинил)азолоазинилкарбоксилатов с гидразином / В.В. диденко, А.Ю. Потапов, И.В. Леденева, Х.С. Шихалиев, О.В. Конюшко // Журнал общей химии. - 2010. - Т. 80. - Вып. 4. - С. 653-656.
134. Региоселективные и региоспецифичные реакции (Е)-7-(2-диметиламино-1-винил)-6-этоксикарбонил[1,2,4,]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов с гидразин-

- гидратом / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, Х.С. Шихалиев, А.С. Шестаков, Н.И. Коптева // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2010. - № 1. - С. 26-28.
135. Reactivity of 7-(2-dimethylaminovinyl)pyrazolo[1,5- a]pyrimidines: Synthesis of pyrazolo[1,5- a]pyrido[3,4- e]pyrimidine derivatives as potential benzodiazepine receptor ligands. /F. Bruni, S. Selleri, A. Costanzo, G. Guerrini, M. L. Casilli, L. Giusti // J. Heterocyclic Chem. – 1995. – V. 32 – P. 291-298.
 136. Синтез и перегруппировки 7Н-пирроло[3,2-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]- и - [4,3-с]пиримидинов / Е.В. Воробьев, Е.С. Курбатов, В.В.Красников, В.В. Межерицкий, Е.В. Усова // Изв. Акад. Наук – 2006 – 8 – С. 143.
 137. А.В. Астахов, В.М. Чернышев. Синтез и перегруппировки солей аминок-1,2,4-триазолопиримидиния / Астахов А.В., Чернышев В.М. // Вторая Международная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений" 25-30 апреля 2011 г. – Железноводск , 2011 - С. 77.
 138. Новый вариант анокс-перегруппировки в ряду [1,2,4]триазоло- [1,5а]пиримидинов и пиримидо[1,2а]бензимидазола / А.Ю. Потапов, П.С. Романов, Х.С. Шихалиев, Е.В. Полухин, С.И. Фирганг // Химия гетероциклических соединений. - 2011. - № 10. - С. 1578-1580.
 139. Прокопов А.А. Синтез азаиндола / А.А. Прокопов, Л.Н. Яхонтов // Химия гетероциклических соединений. – 1977. -№ 8. – С. 1135-1136.
 140. Прокопов А.А. Производные азаиндола / А.А. Прокопов, Л.Н. Яхонтов. // Химия гетероциклических соединений. – 1977. – № 11. - С. 1531-1534.
 141. R.D. Dark, D.B. Repke. Lemgruber Batcho indole syntesis / Dark R.D., Repke D.B. // Heterocycles. – 1984. – 22. – P. 195.
 142. A.D. Batco, W. Liemgruber. // Org. Synt., Coll. – 1980. – V. 7. – P. 34.
 143. Синтез и свойства енаминов на основе 2-Н-7-метил-6-ацетил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, А.Л. Сабынин, А.С. Шестаков, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2010. - № 2. - С. 31-35.
 144. Аминобензимидазол в реакциях трехкомпонентной конденсации / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов, М.Ю. Крысин, И.Н. Трефилова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2004. - Т. 47, вып. 3. - С. 149-153.
 145. Синтез частично гидрированных 1,2,4-триазолохинолинов конденсацией 3,5-диамино-1,2,4-триазолов с ароматическими альдегидами и димедоном / В.В. Липсон, С.М. Десенко, В.В. Бородин, М.Г. Широкова, В.И. Мусатов // Журнал органической химии, - 2005. –Т. 41, № 1. – С. 115-120.
 146. Синтез частично гидрированных пиразолохинолинов конденсацией 5-метил-3-аминопиразола с ароматическими альдегидами и димедоном /

- В.В. Липсон, М.Г. Широбокова, О.В. Шишкин, С.В. Шишкина // Журнал органической химии, - 2006. –Т. 42, № 7. – С. 1034-1039.
147. А.Ю. Потапов. Ангулярное аннелирование пиридинового цикла к вицинальным 5-метил-6-карбозокситриазолопиримидинам / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Е.Л. Полухин // Материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармообразование - 2010». Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ, 20-22 апреля 2010 г. - Ч. - 2: Научные основы создания новых лекарственных средств - Воронеж, 2010. - С. 320-321.
148. Построение пиридинового цикла на 5-метил-6-карбозокситриазолопиримидинах / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, Х.С. Шихалиев, В.Н. Вережников // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2011. - № 2. - С. 41-45.
149. А.Ю. Потапов. Аминобензимидазол в реакции конденсации с первичными аминами и формальдегидом / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский // Тезисы докладов VIII Научной школы-конференции по органической химии, Казань, 22-26 июня 2005 г. - Казань, 2005. - С. 237.
150. Х.С. Шихалиев. 2-Аминобензимидазол в трехкомпонентной реакции циклизации с формальдегидом и первичными аминами / Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Д.В. Крыльский // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2007. - № 2. - С. 355-356.
151. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных средств / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, Н.В. Шендрик. – М. : Химия, 2001. – 192 с.
152. Muller G. Medicinal chemistry of target family – directed masterkeys / G. Muller // Drug discovery today.-2003.-V.8.-P. 681-691.
153. Miranda-Saavedra D. Classification and functional annotation of eukaryotic protein kinases / D. Miranda-Saavedra, G. J. Barton // Proteins. – 2007. - Vol. 68. - P. 893–914.
154. Manning G. The protein kinase complement of the human genome / G. Manning [et al] // Science. – 2002. -V. 298. P. 1912–1934.
155. Cohen P. The role of protein phosphorylation in human health and disease. The Sir Hans Krebs medal lecture / P. Cohen // Eur. J. Biochem. – 2001. – V.268. – P.5001–5010.
156. Trends in kinase selectivity: insights for target class-focused library screening / S.L. Posy [et al] // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 54 – 66.
157. Selectivity of kinase inhibitor fragment / P. Bamborough [et al] // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 5131 -5143.

158. Hann M. M. Molecular complexity and its impact on the probability of finding leads for drug discovery / M.M. Hann, A.R. Leach, G. Harper // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2001. – V. 41. – P. 856–864.
159. Recent developments in fragment-based drug discovery / G. Congreve [et al] // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51. – P. 3661–3680.
160. Transforming fragments into candidates: small becomes big in medicinal chemistry / G. E. de Kloe [et al] // Drug discovery today. – 2009. – Vol. 14. – P. 630 – 646.
161. Erlanson D. A. Fragment-based drug discovery / D.A. Erlanson, R.S. McDowell, T. O'Brien // J. Med. Chem. – 2004. – V. 47. – P. 3463–3482.
162. The SHAPES strategy: an NMR-based approach for lead generation in drug discovery / J. Fejzo [et al] // Chem. Biol. – 1999. – V. 6. – P. 755–769.
163. Fejzo J. Application of NMR screening in drug discovery / J. Fejzo, C. Lepre, X. Xie // Curr. Top. Med. Chem. – 2003. – V. 3. – P. 81–97.
164. Fragment-based lead discovery using X-ray crystallography / M. J. Hartshorn [et al] // J. Med. Chem. – 2005. V. 48. – P. 403–413.
165. Identification of novel p38 α MAP kinase inhibitors using fragment-based lead generation. / A.L. Gill [et al] // J. Med. Chem. – 2005. V. 48. – P. 414–426.
166. Design and characterization of libraries of molecular fragments for use in NMR screening against protein targets. / N. Baurin [et al] // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2004. – V. 44. – P. 2157–2166.
167. Fragment-based discovery of the pyrazol-4-yl urea (AT9283), a multitargeted kinase inhibitor with potent aurora kinase activity / S. Howard [et al] // J. Med. Chem. – 2009. – V. 52. – P. 379–388.
168. Пат.2486180 Российская Федерация, МПК C07D401/04, C07D403/04, C07D405/04, C07D409/04. Способ получения 2-ариламино-4-гетарилпиримидинов / Х.С. Шихалиев, М.Ю. Крысин, А.Ю. Потапов, А.В. Зорина, Н.В. Столповская, П.С. Романов, А.В. Колячкина А.В.; заявитель и патентообладатель ООО «ТехноХим» - №2011144175/04 ; заявл. 02.11.2011 ; опубл. 27.06.2013, Бюл. № 13. – 9 с.
169. Укореняемость и рост побегов тополя в присутствии некоторых гетероциклов / Ж. В. Шмырева [и др.] // Региональная научная конференция по органической химии: Тез. докл., Липецк, 26-28 ноября 1997 г. – Липецк, 1997. – С. 101.
170. Росторегулирующая активность гидрохлоридов 2, 2, 4-триметил – 1, 2-дигидрохиполипсов / Ж. В. Шмырева [и др.] // Проблемы химии и химической технологии. Труды VI региональной конференции (22-24 сентября 1998 г.). – Воронеж, 1998. – Т. 3. – С. 92-95.

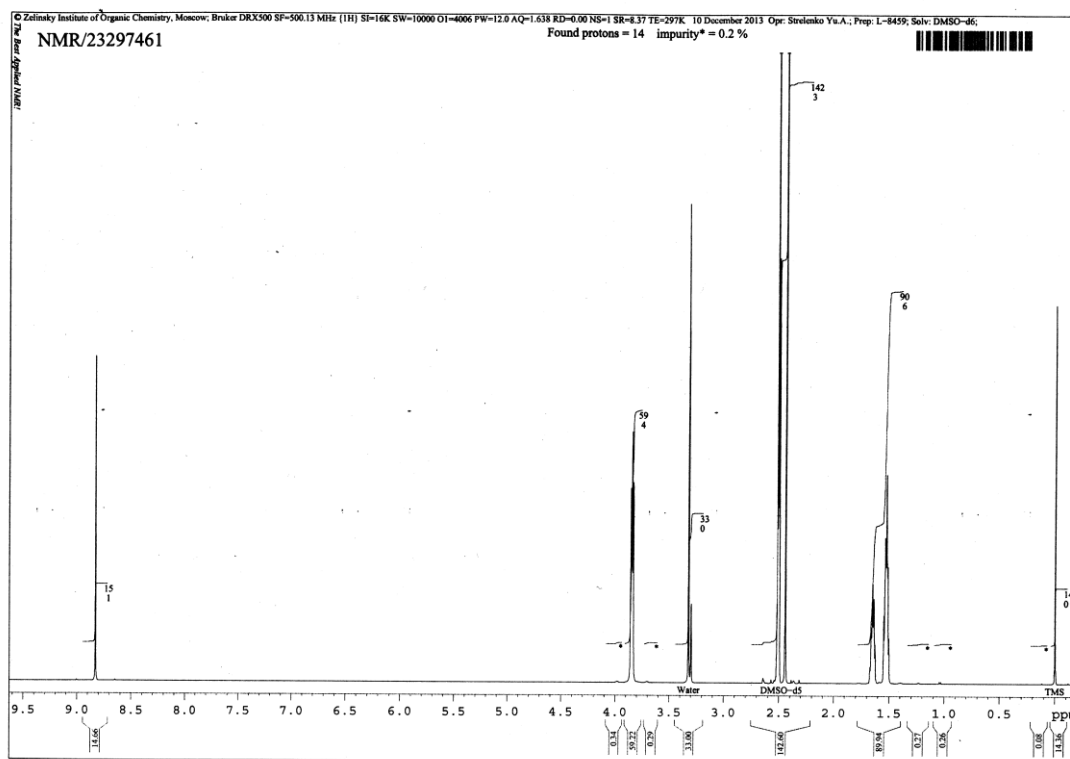
171. Влияние химических стимуляторов на всхожесть и цитогенетические показатели проростков семян березы повислой / А.К. Буторина [и др.] // Лесное хозяйство - 2002. - № 5. - С. 33-35.
172. Влияние соединений хинолинового ряда на всхожесть и ростовые процессы рододендрона Ледебура (*Rhododendron Ledebourii* Rojark.) / Е.В. Моисеева, Т.В. Баранова, В.Н. Калаев, Б.И. Кузнецов, Г.С. Щербаков, А.А. Воронин, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Фундаментальные исследования: науч. журн. № 5, -Ч. 1. - М. - 2012. - С. 172-176.
173. Пат.2485083 Российская Федерация, МПК C07B37/10, C07C51/09, C07D239/42, C07D401/14, C07D403/12, C07D403/14, C07D413/12, C07D413/14, C07D417/12, C07D417/14, A01N43/54, C07D401/04, C07D403/04, C07D413/04 Способ получения замещенных пиримидин-5-илкарбоновых кислот / Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Н.В. Столповская, В.Н. Калаев, Т.В. Баранова; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВПО "ВГУ") (RU) - № 2012112004/04 заявл. 29.03.2012, опубл. 20.06.2013, Бюл. № 17 - 15 с.
174. Влияние новых синтезированных химических соединений ряда пиримидин-карбоновых кислот на ростовую активность *Tagetes patula* L/ Т.В. Вострикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - Воронеж 2012. - № 2. - С. 132-135.
175. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований). 5-е изд. доп. и перераб. – учеб. пособ. для ВУЗа / Б.А. Доспехов. – М.: Агропромиздат - 1985. – 351 с.
176. Кулаичев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных / А.П. Кулаичев. - М.: ФОРУМ: ИНФА-М - 2006. - 512 с.
177. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. - М. : Высшая школа - 1990. - 352 с.
178. Пат.2486180 Российская Федерация, МПК A01N43/48, A01P21/00. Способ использования соединений ряда пиримидин-карбоновых кислот в качестве стимуляторов роста для однолетника бархатца отклоненного / В.Н. Калаев, Т.В. Баранова, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВПО "ВГУ") (RU) - № 2012112008/13 заявл. 29.03.2012, опубл. 27.08.2013, Бюл. № 24- 5 с.
179. Цегельник Э. Атомная стратегия. / Э. Цегельник - 2006. - Т.21. - №3. - С.19–21.
180. Виллами Ф. М. Редкоземельные элементы. Технология и применение : пер. с англ. / Под ред. Ф. М. Виллами. М. : Металлургия - 1985. - 375 с.

181. Пилипенко А.Т., Пилипенко Л.А., Зубенко А.И. Органические реагенты в неорганическом анализе. / А.Т. Пилипенко, Л.А. Пилипенко, А.И. Зубенко. Киев : Наукова Думка - 1994. - 336 с.
182. Девяткин П.М. Экстракция нефтенowymi кислотами / П.М. Девяткин // Вестник МГТУ. - 2007. - Т.10. - №4. - С.617–620.
183. Пат. 2293134 Российская Федерация, МПК C22B59, C22B3/26, C22B3/06 Способ извлечения редкоземельных металлов и иттрия из углей и золошлаковых отходов их сжигания / А.М. Сулейманов, В.И. Кузьмин, Г.Л. Пашков, В.Р. Кычкин, Н.В. Карцева, С.С. Охлопков; заявитель и патентообладатель Институт химии и химической технологии СО РАН (ИХХТ СО РАН) (RU), ОАО «Нижнее-Ленское» (RU) . (1996).
184. Пат. 2070595 Российская Федерация, МПК C22B59, C22B3/26 Способ извлечения церия / И.А. Шевчук, Т.Н. Симонова, А.Н. Рокун; заявитель и патентообладатель Донецкий государственный университет (UA).
185. Улахович Н.А. Экстракция как метод разделения / Н.А. Улахович // Соросовский образовательный журнал. -1999. -№6. - С. 39-46.
186. Симонова Т.Н. Экстракционное извлечение и определение разнорядных комплексов скандия (III) и церия (IV) в двухфазных водных системах / Т.Н.Симонова, А.Н. Федотова // Вопросы химии и химической технологии. – 2006. - №4. - С.13-16.
187. Скорик Н.А. Об экстракции четырехвалентного церия из азотнокислых растворов трибутилфосфатом / Н.А. Скорик, А.Г. Сакович, И.В. Котлярова И.В. // Журн. неорг. химии. - 1980. - Т.25. - №10. - С.2775–2778.
188. Separation of rare earth elements from sulfate leach liquor by heterocyclic nitrogen compound / Ghada M Mahmoud et al.// Journal of rare earths. - 2008. - Vol. 26.- N 4. - P.544 – 551.
189. Губен И. Методы органической химии / И. Губен, ГНИИ Хим. Лит., М.-Л. - 1949. – Т.4 – Вып.1. – С. 505.
190. Межерицкий В.В. Ортоэфиры в органическом синтезе / В.В. Межерицкий [и др.], // Ростов : Изд-во Ростов. ун-та - 1976. – 176 с.
191. Синтезы органических препаратов / Москва, Иностранная литература. - 1949. – Сб. 2. – С. 220.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

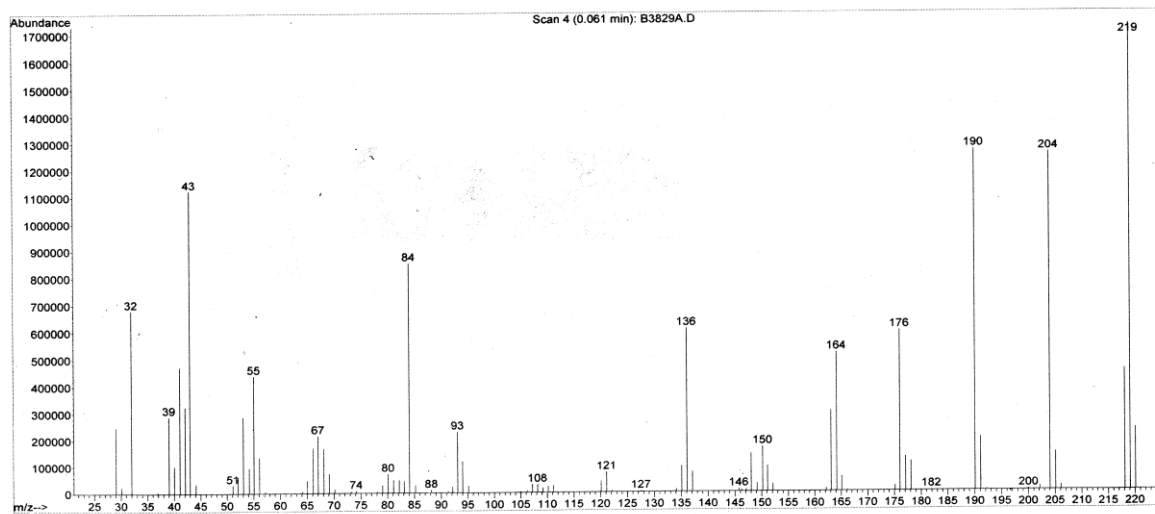
ЯМР ^1H спектр соединения **3 в**



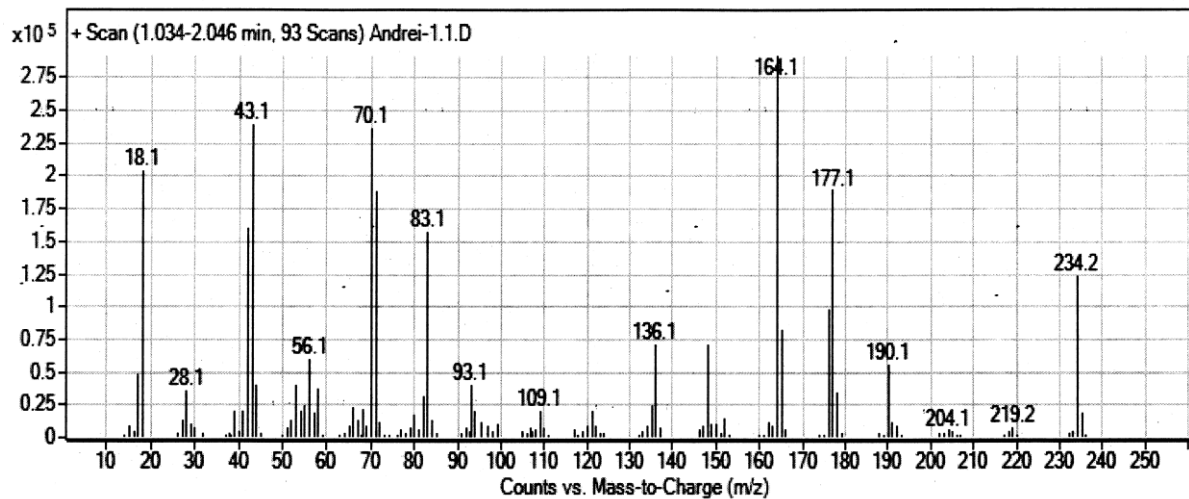
Приложение 2

Масс-спектр соединения **3 в**

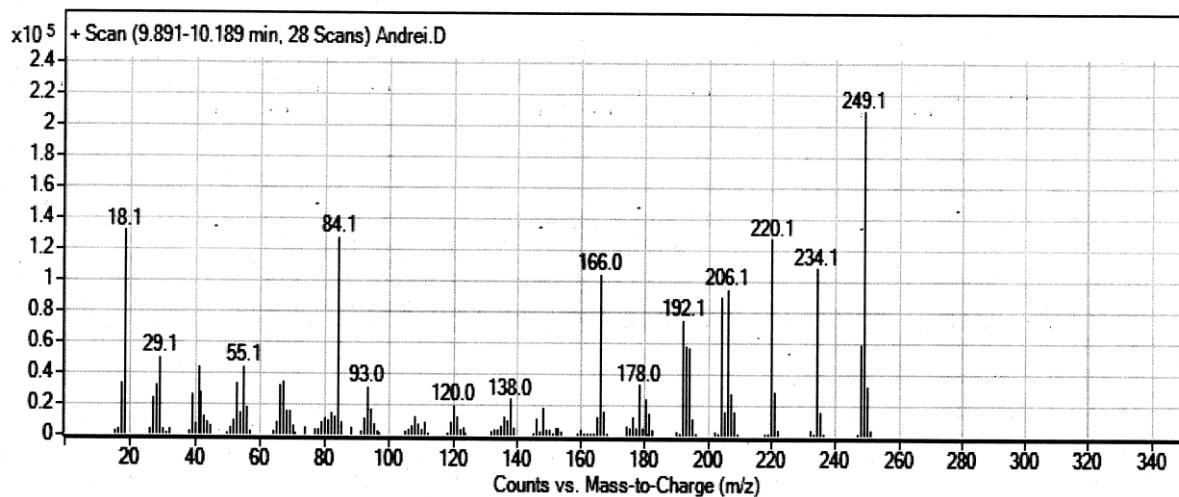
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3829A.D
Operator :
Acquired : 20 Feb 12 15:19 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/22217908
Misc Info :
Vial Number: 1



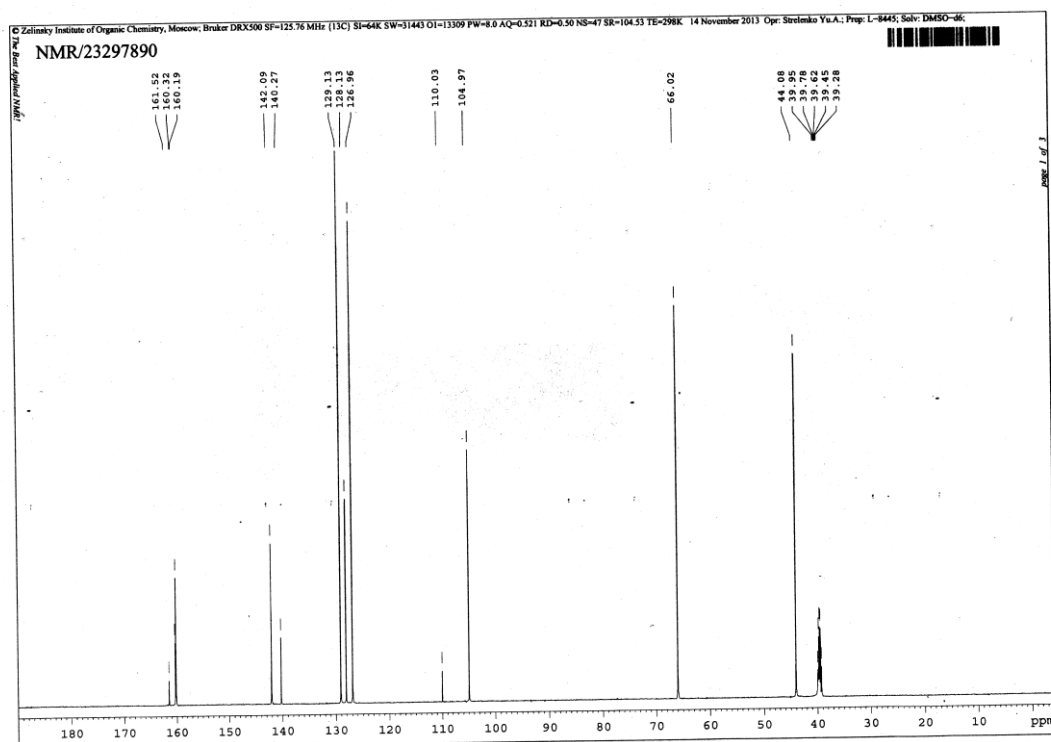
Приложение 3
Масс-спектр соединения 3 е



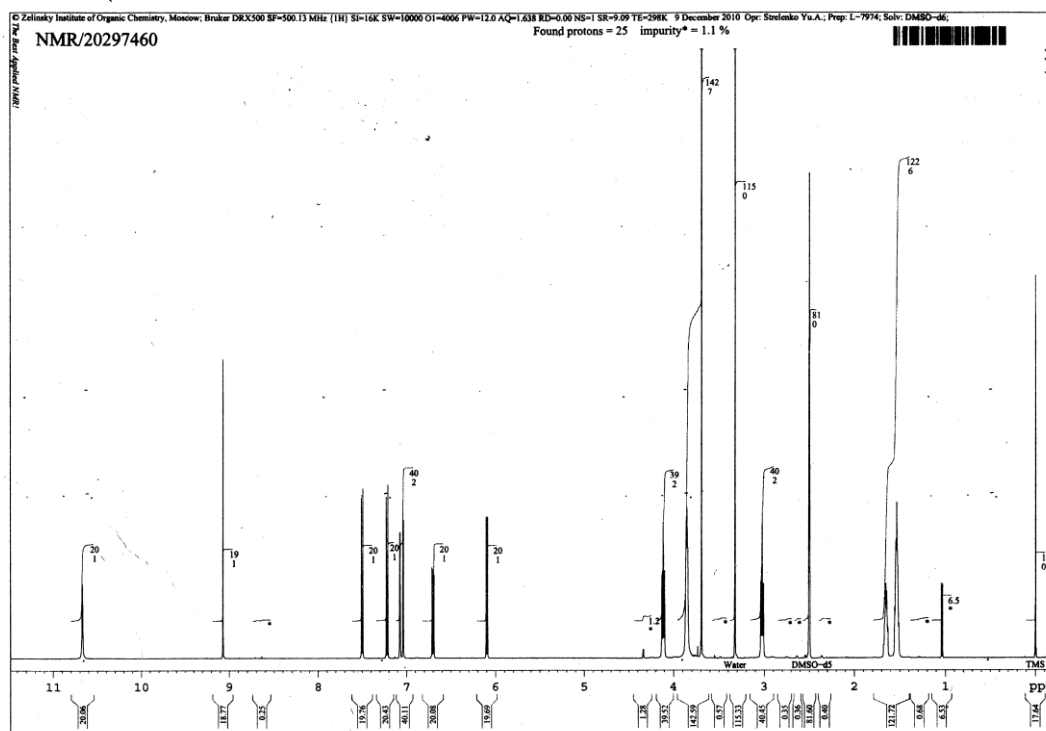
Приложение 4
Масс-спектр соединения 3 и



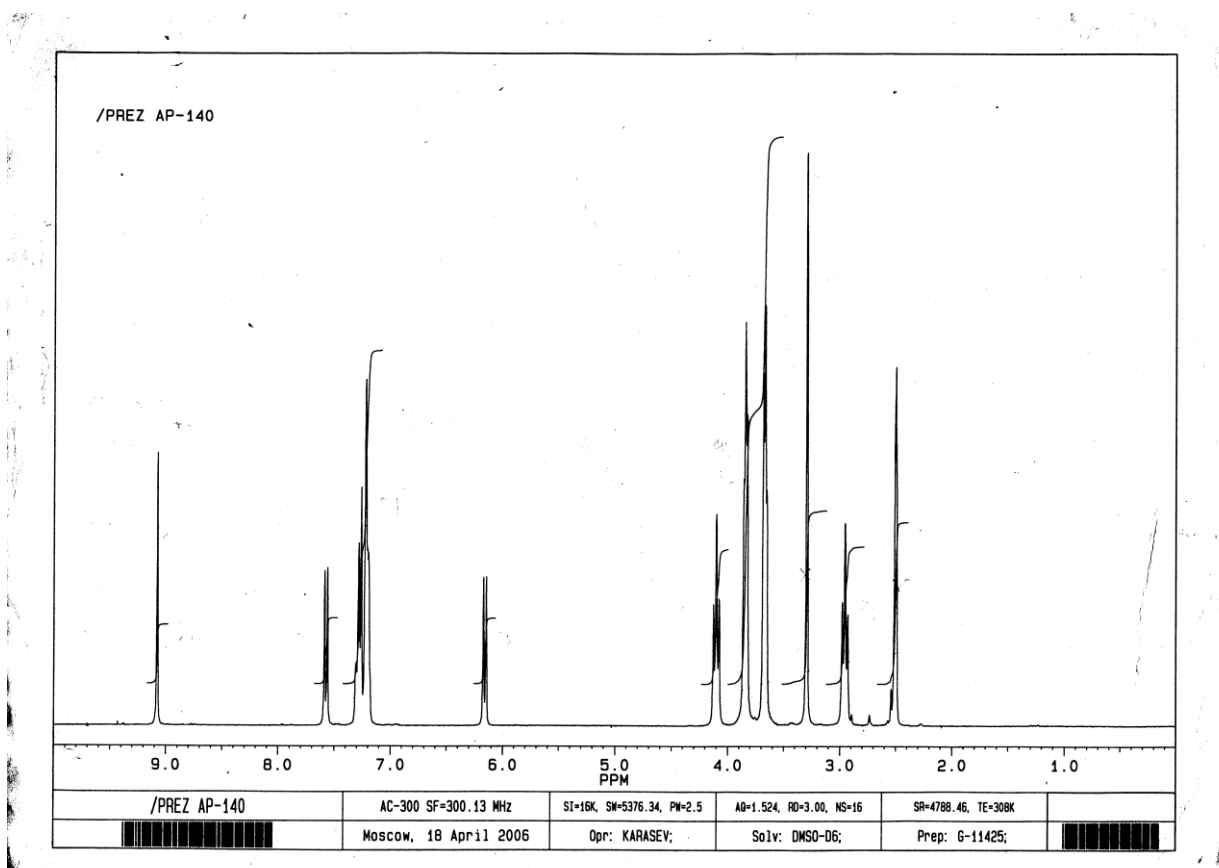
Приложение 5
Спектр ЯМР ^{13}C соединения 7 г



Приложение 6
Спектр ЯМР ^1H соединения 7 в

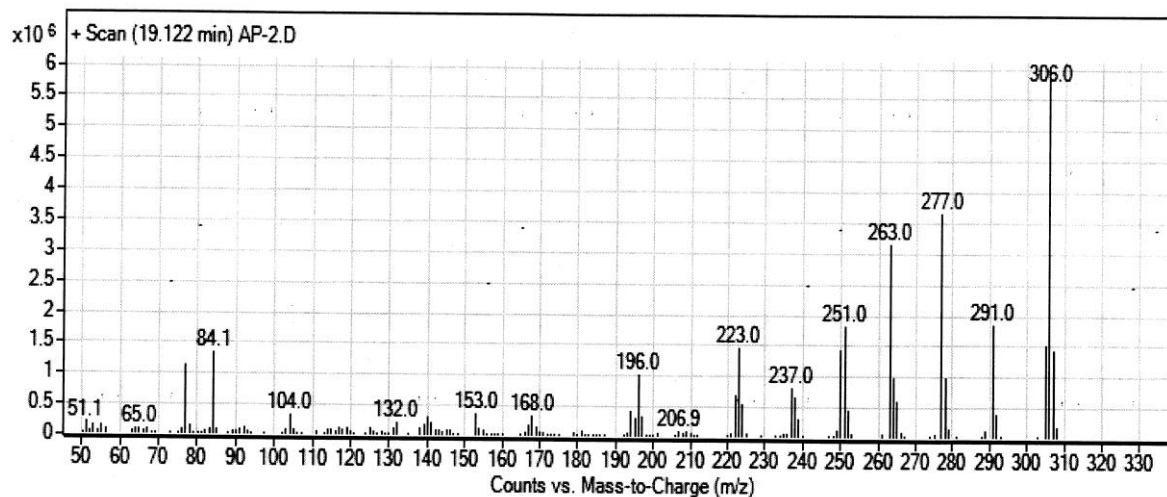


Приложение 7

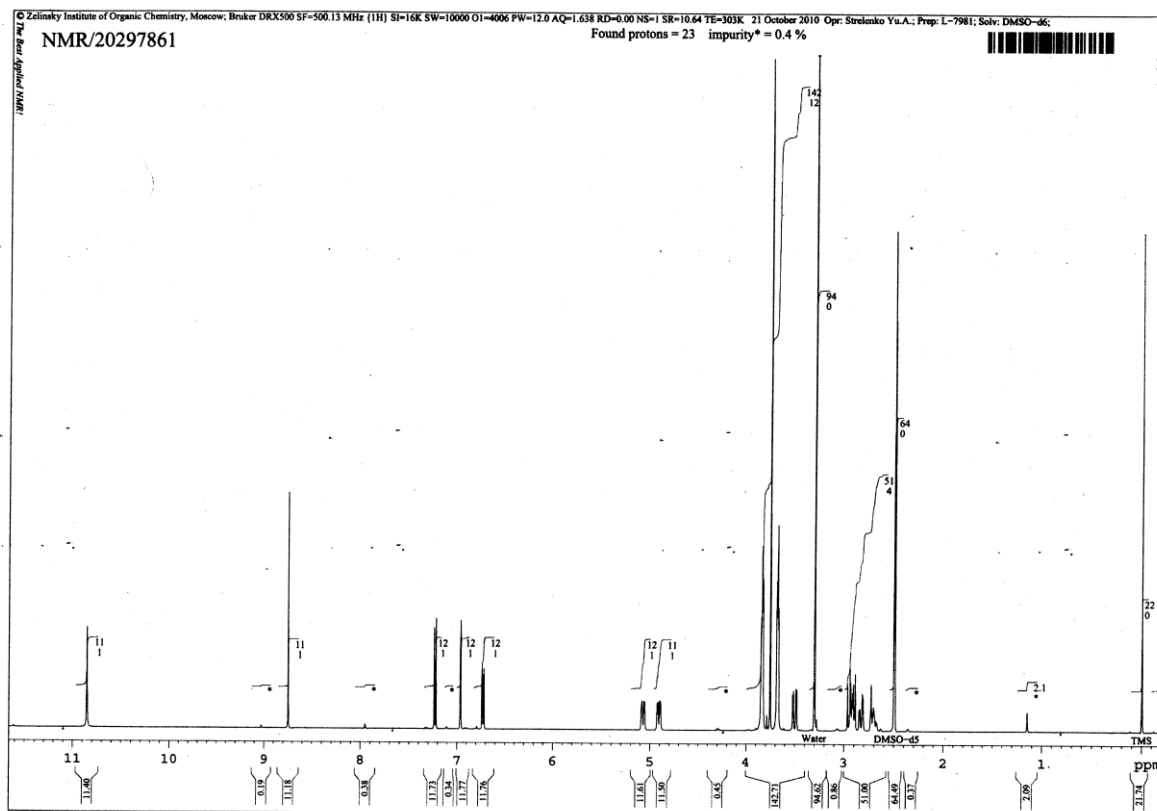
Спектр ЯМР ^1H соединения 7 к

Приложение 8

Масс-спектр соединения 7 и

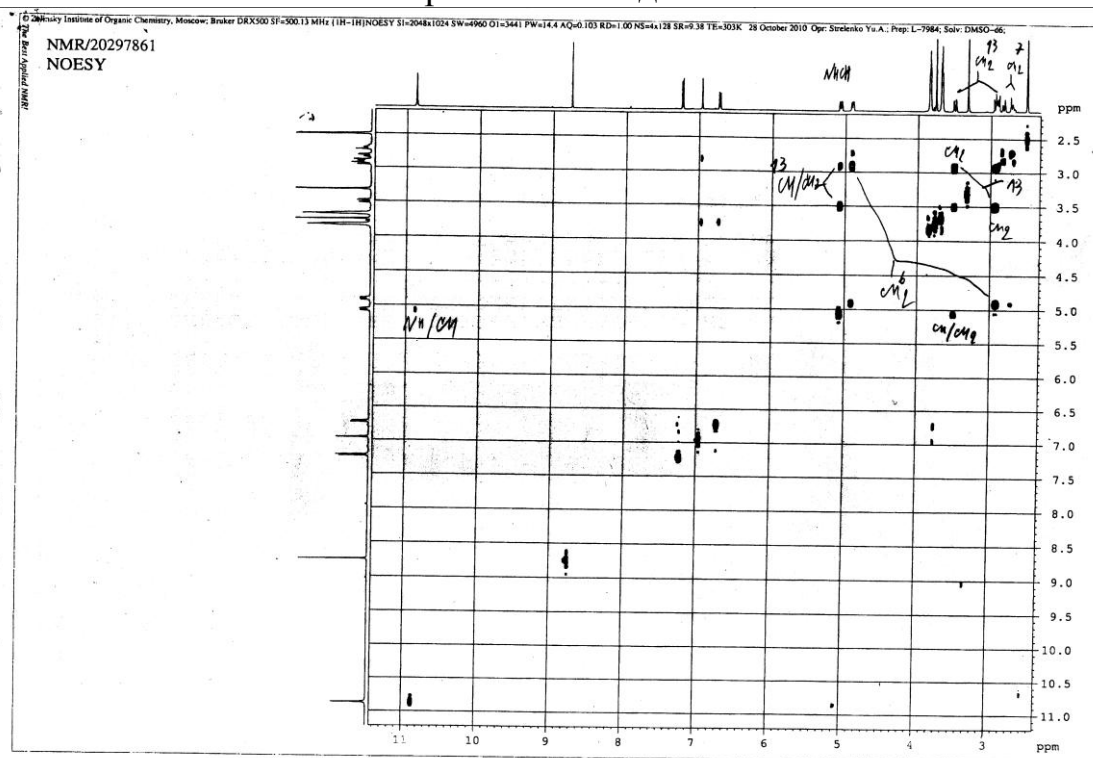


Приложение 9

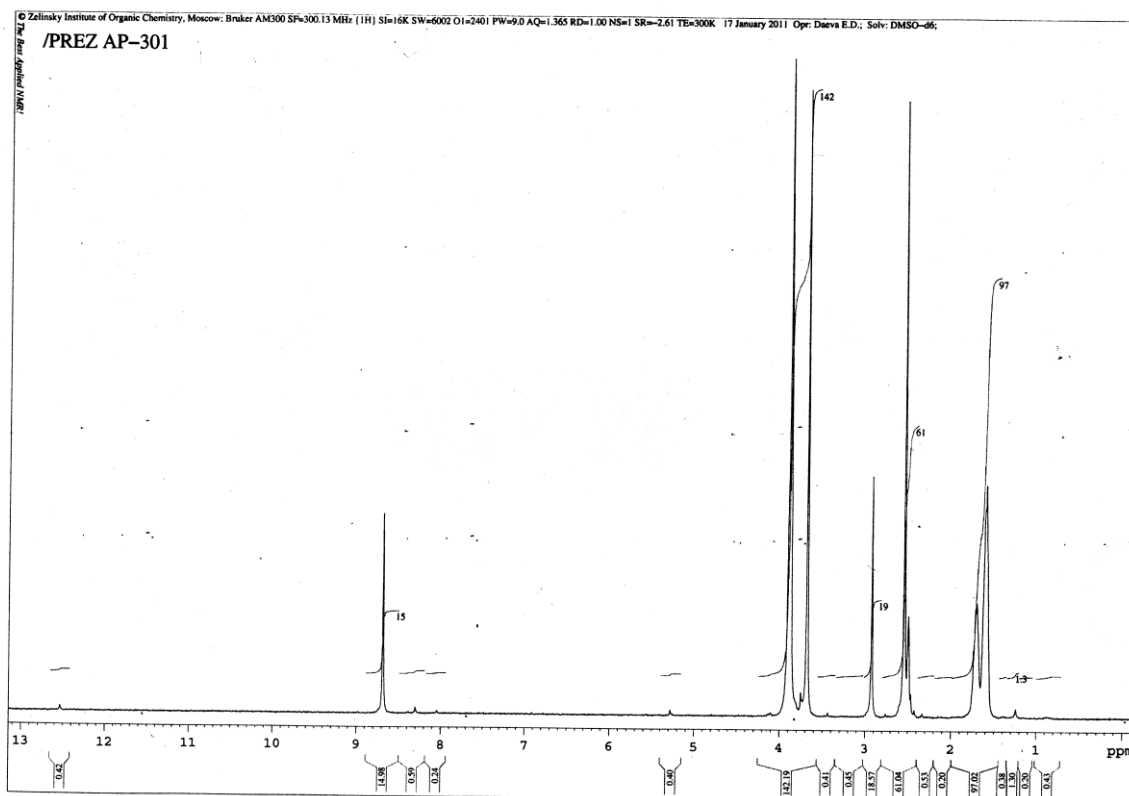
Спектр ЯМР ^1H соединения 8 б

Приложение 10

Спектр NOESY соединения 8 б



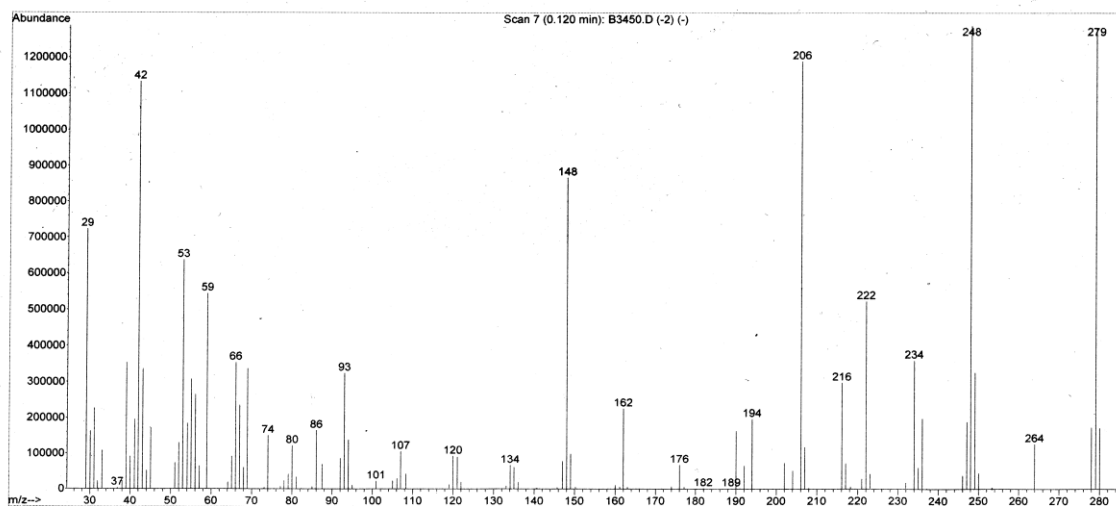
Приложение 11

Спектр ЯМР ^1H соединения 9 а

Приложение 13

Масс-спектр соединения **9 в**

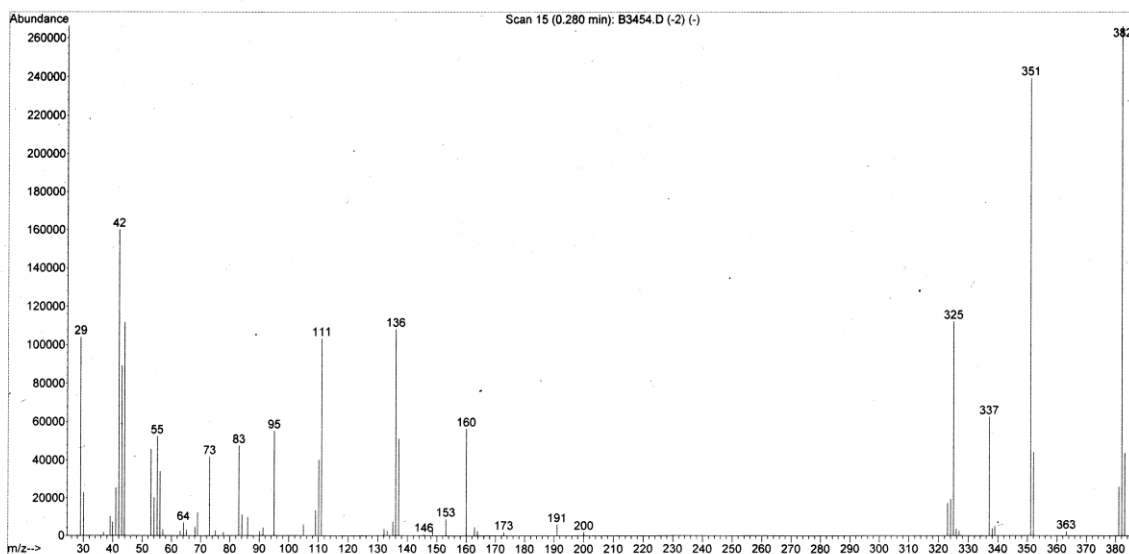
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3450.D
Operator :
Acquired : 24 Nov 11 15:59 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/21297759
Misc Info :
Vial Number: 1



Приложение 14

Масс-спектр соединения **10 а**

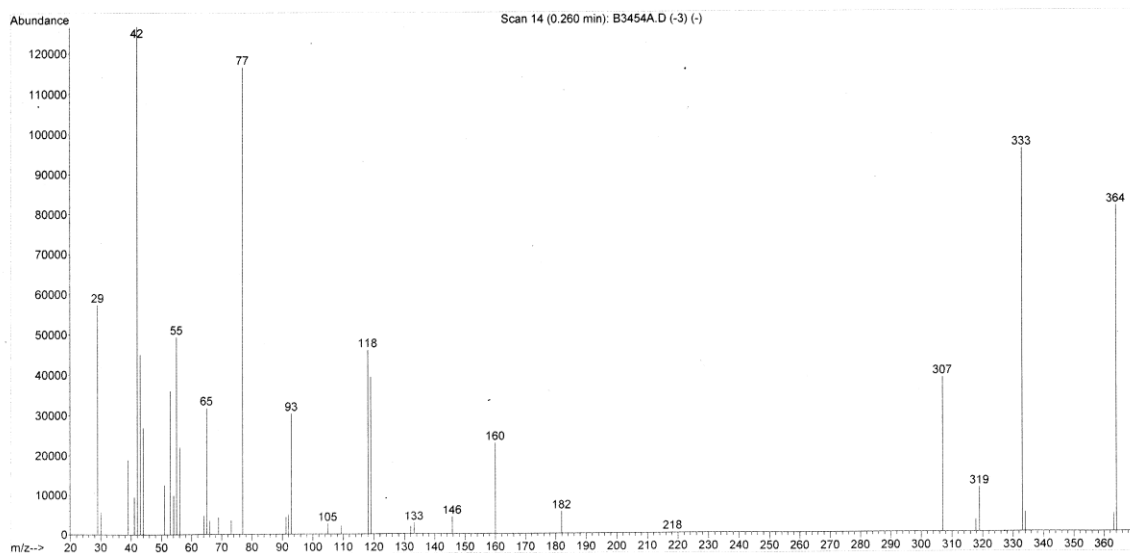
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3455.D
Operator :
Acquired : 24 Nov 11 16:43 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/21297764
Misc Info :
Vial Number: 1



Приложение 15

Масс-спектр соединения 10 в

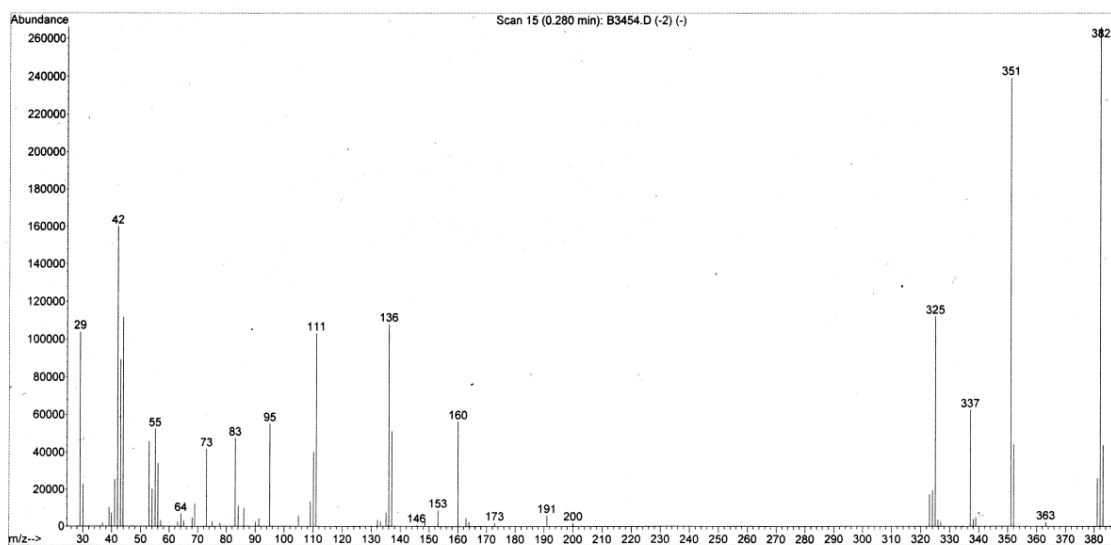
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3454A.D
Operator :
Acquired : 24 Nov 11 16:45 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/21297763
Misc Info :
Vial Number: 1



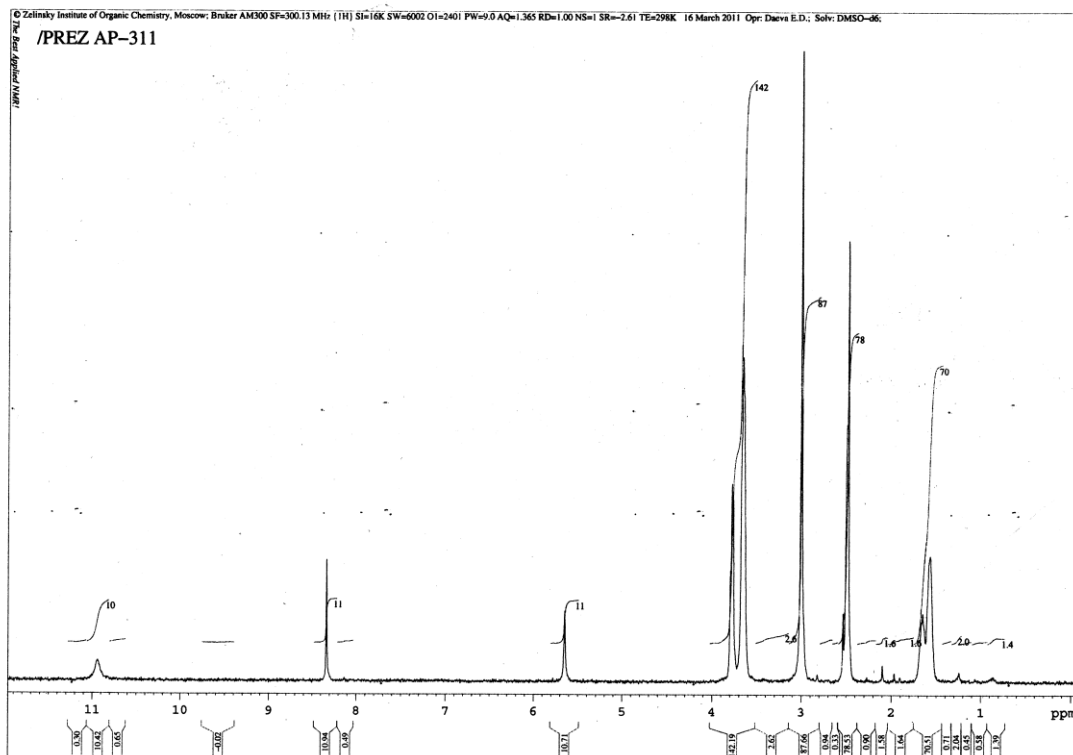
Приложение 16

Масс-спектр соединения 10 е

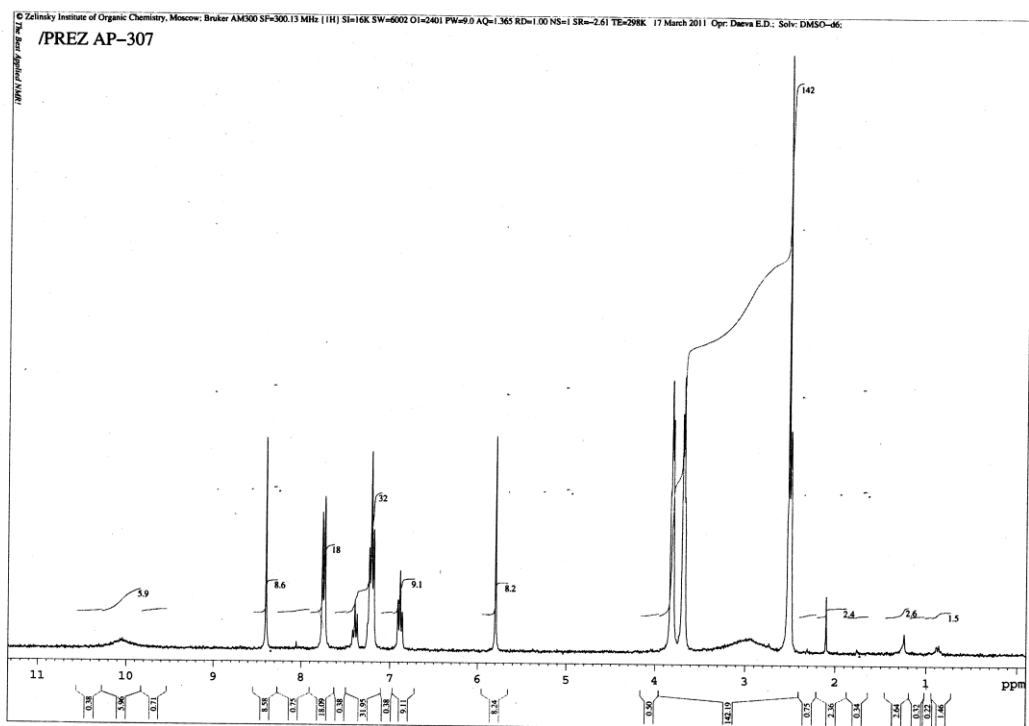
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3454D
Operator :
Acquired : 24 Nov 11 16:43 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/21297764
Misc Info :
Vial Number: 1



Приложение 17

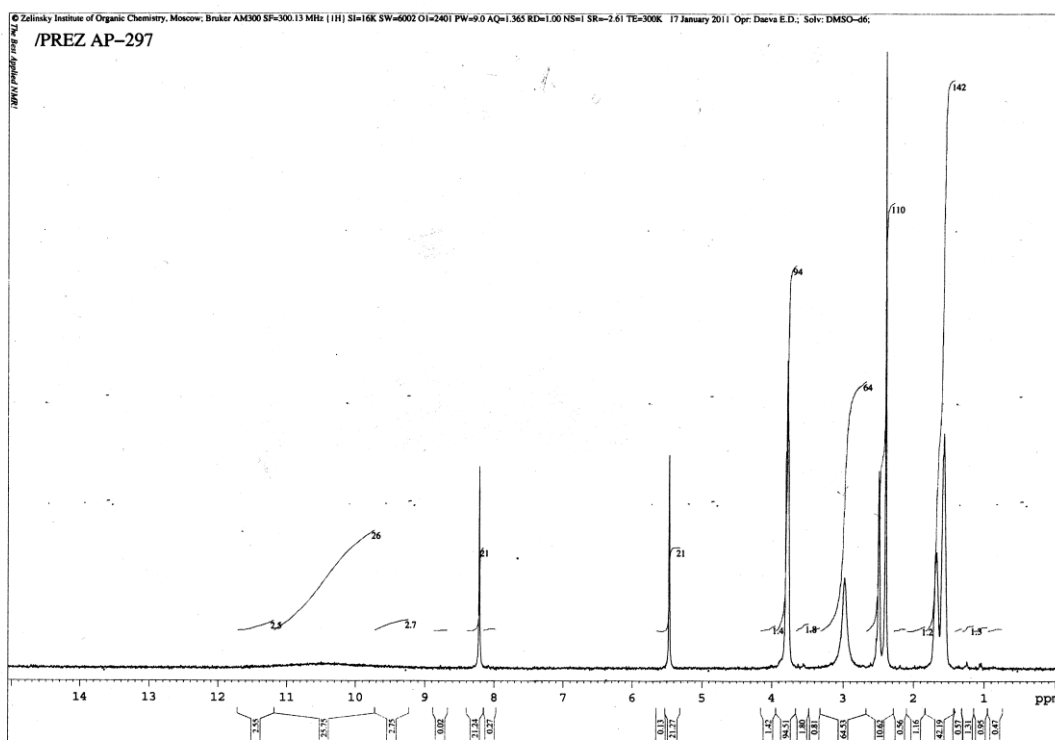
Спектр ЯМР ^1H соединения **10 б**

Приложение 18

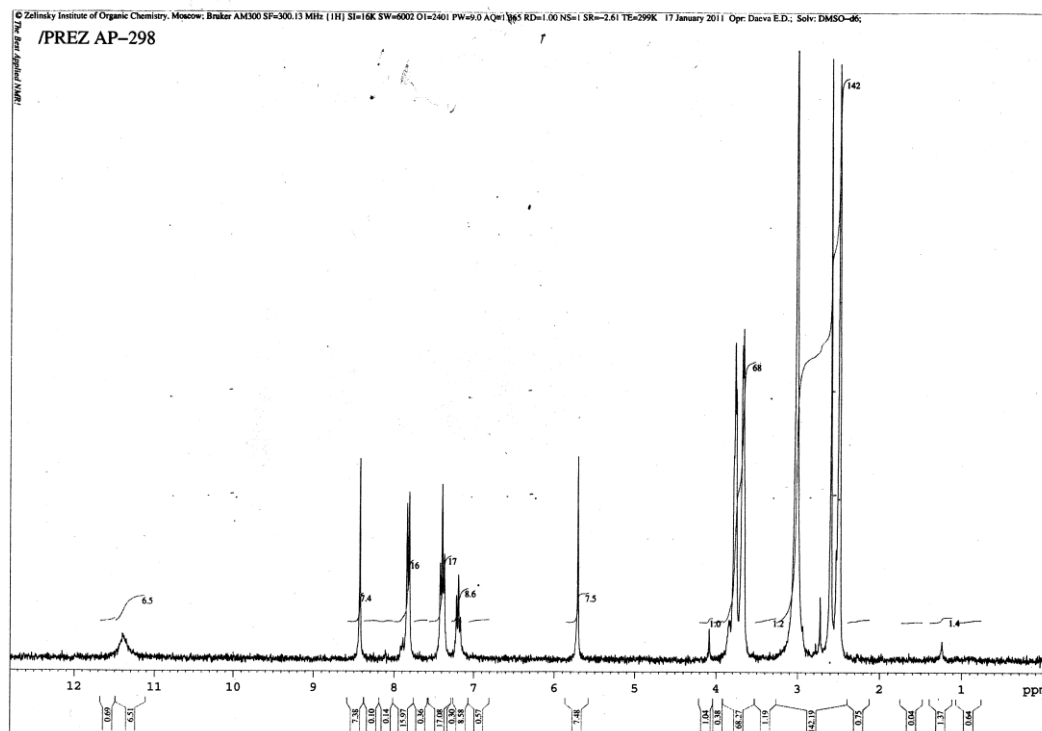
Спектр ЯМР ^1H соединения **10 в**



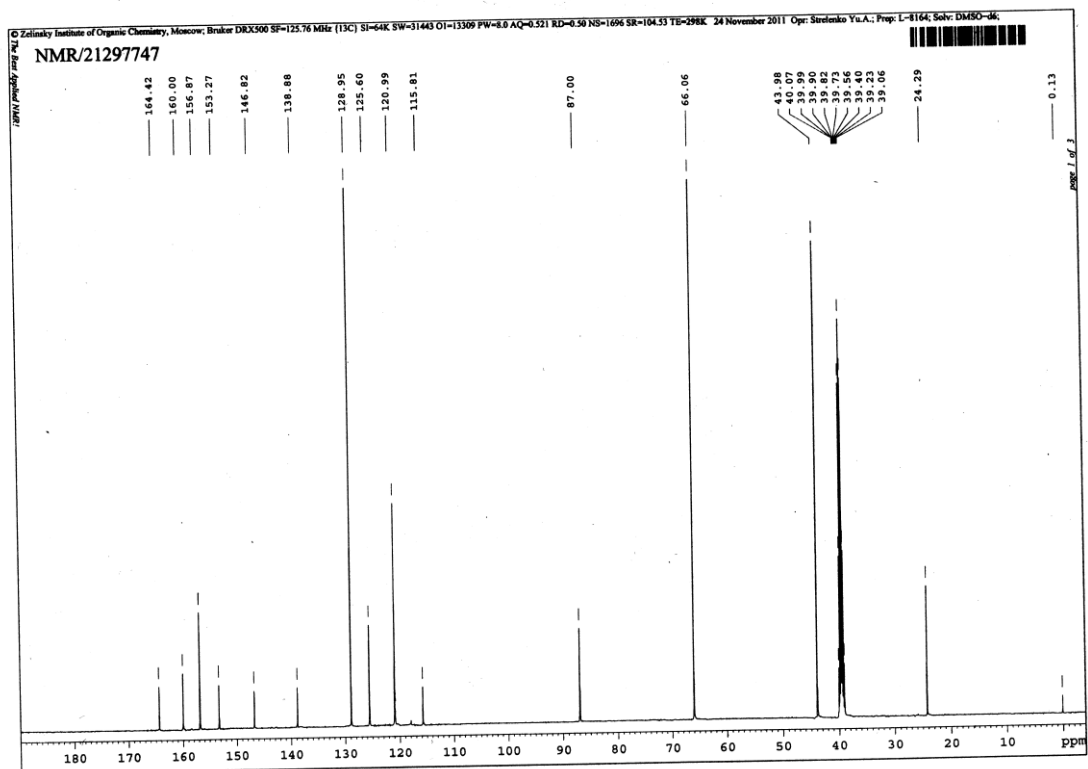
Спектр ЯМР ^1H соединения **12 а**



Приложение 21

Спектр ЯМР ^1H соединения **12 б**

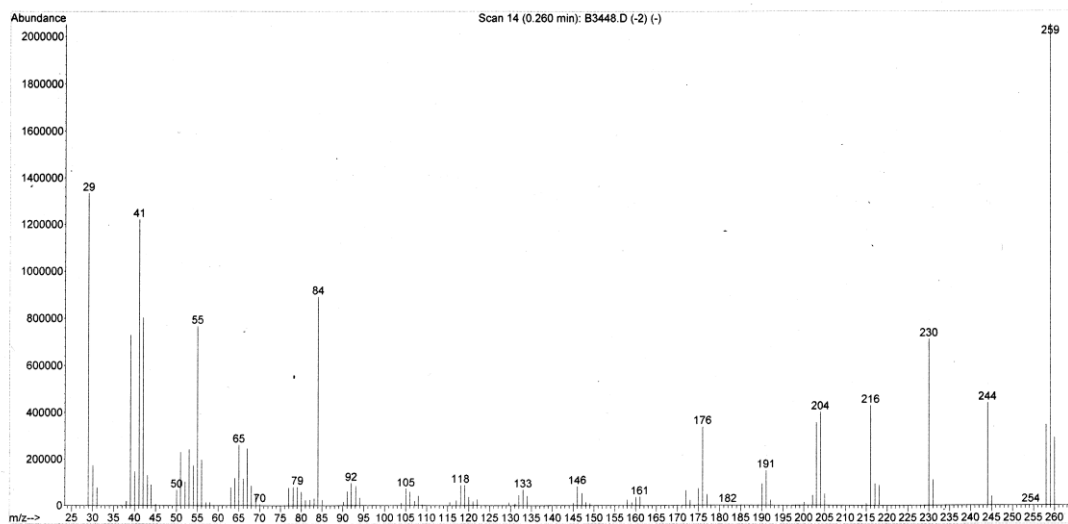
Приложение 22

Спектр ЯМР ^{13}C соединения **12 б**

Приложение 23

Масс-спектр соединения 12 а

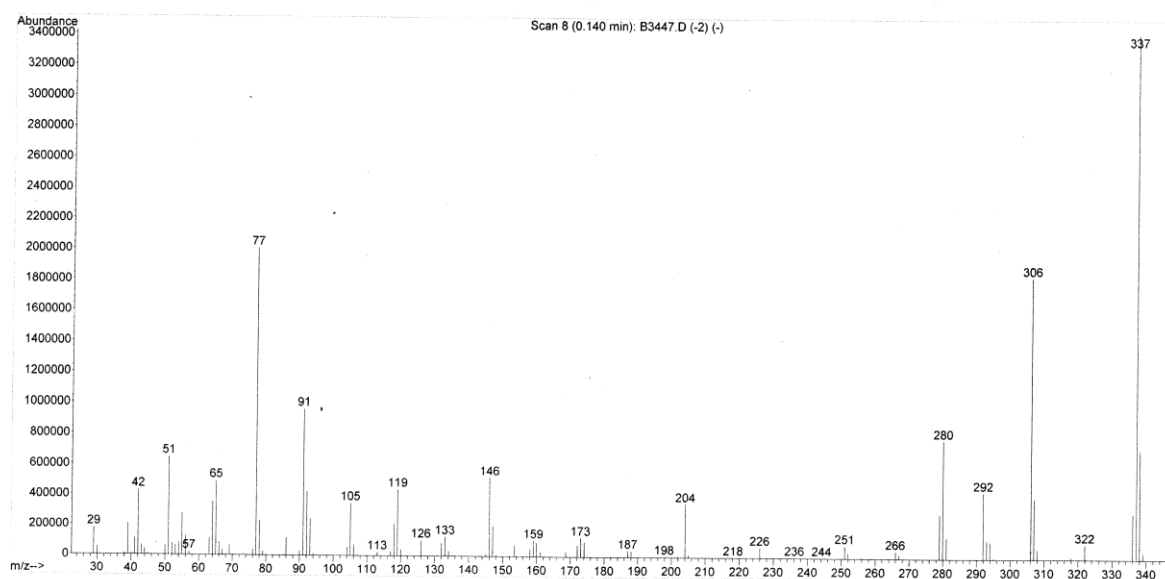
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3448.D
Operator :
Acquired : 24 Nov 11 15:41 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/21297757
Misc Info :
Vial Number: 1



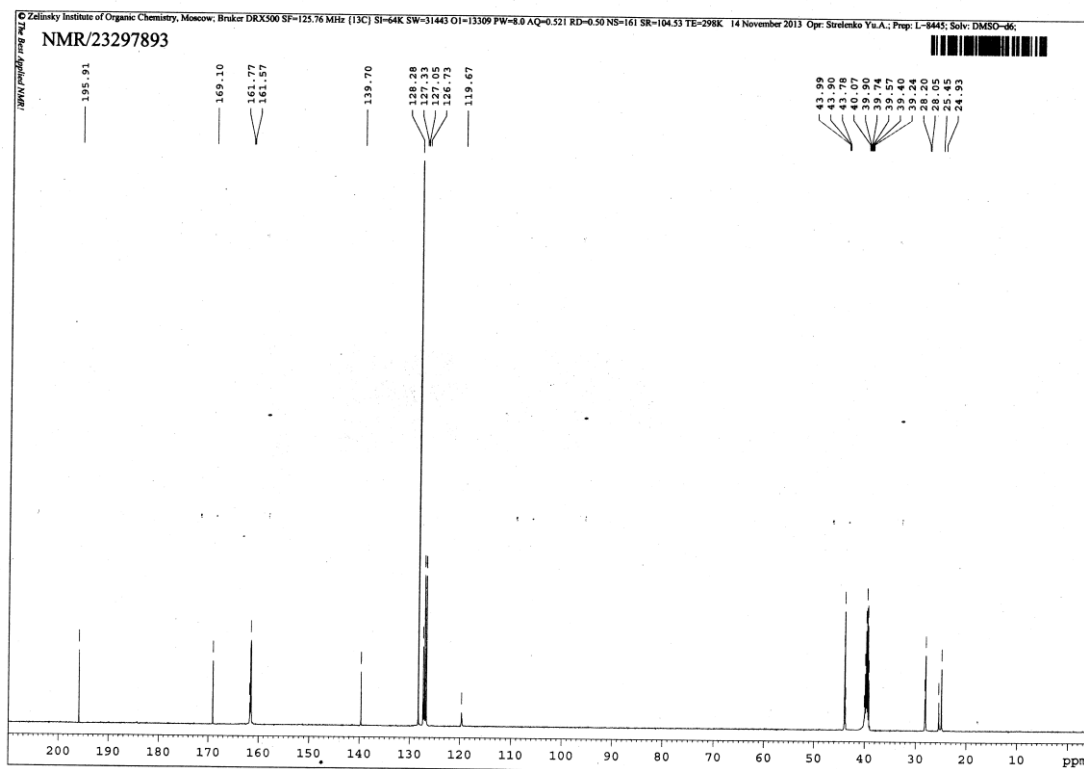
Приложение 24

Масс-спектр соединения 12 б

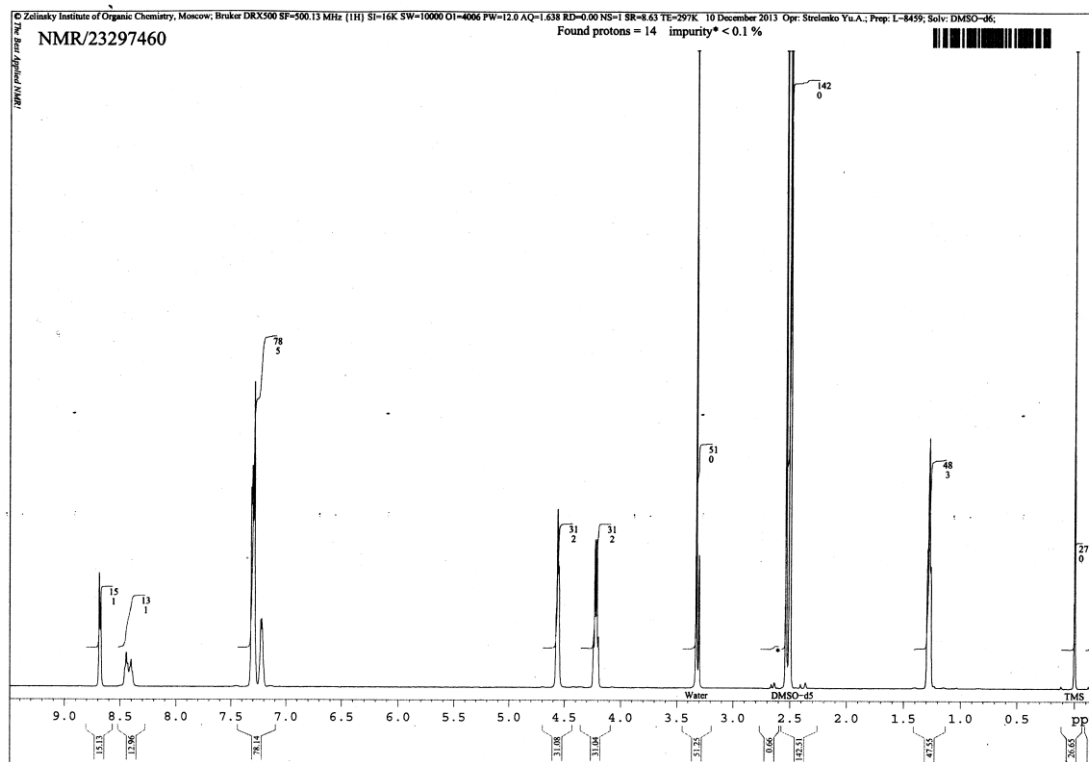
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3447.D
Operator :
Acquired : 24 Nov 11 15:30 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/21297756
Misc Info :
Vial Number: 1



Приложение 25

Спектр ЯМР ^{13}C соединения **13 к**

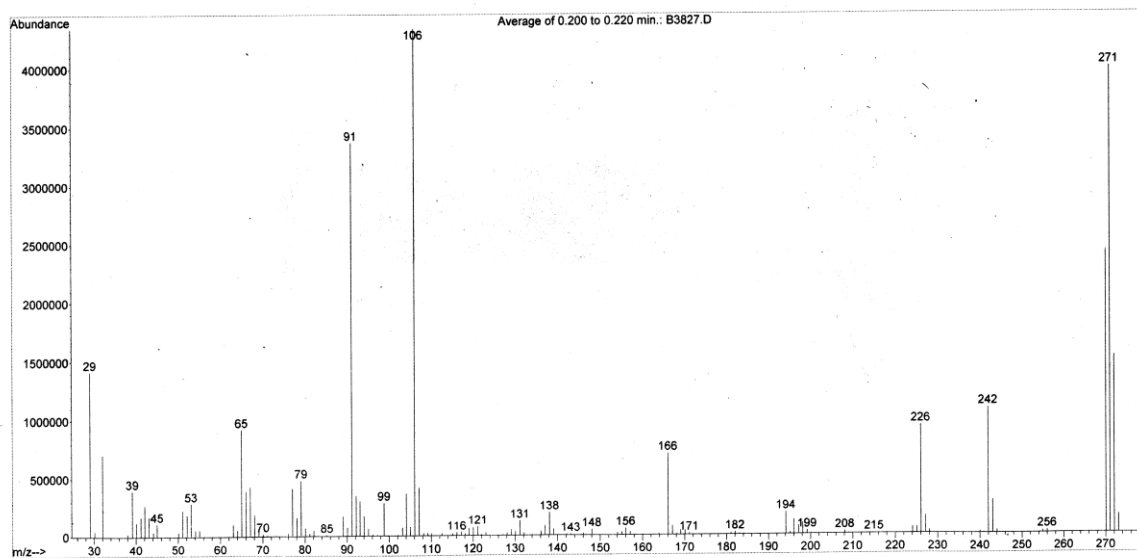
Приложение 26

Спектр ЯМР ^1H соединения **13 е**

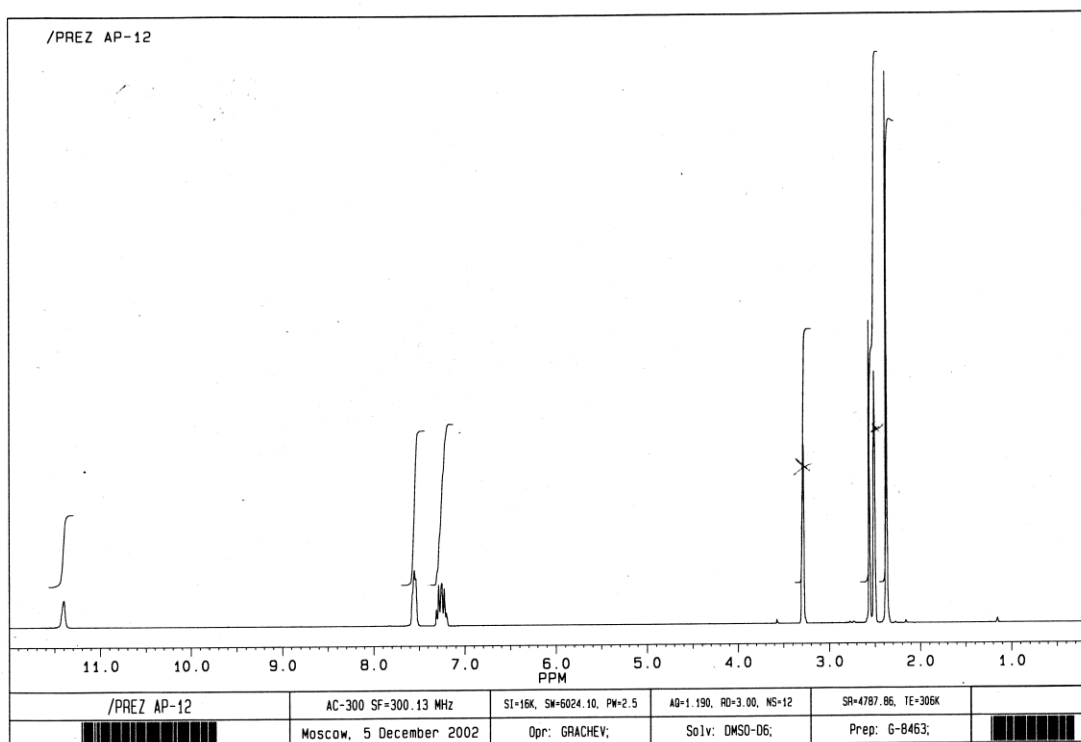
Приложение 27

Масс-спектр соединения 13 е

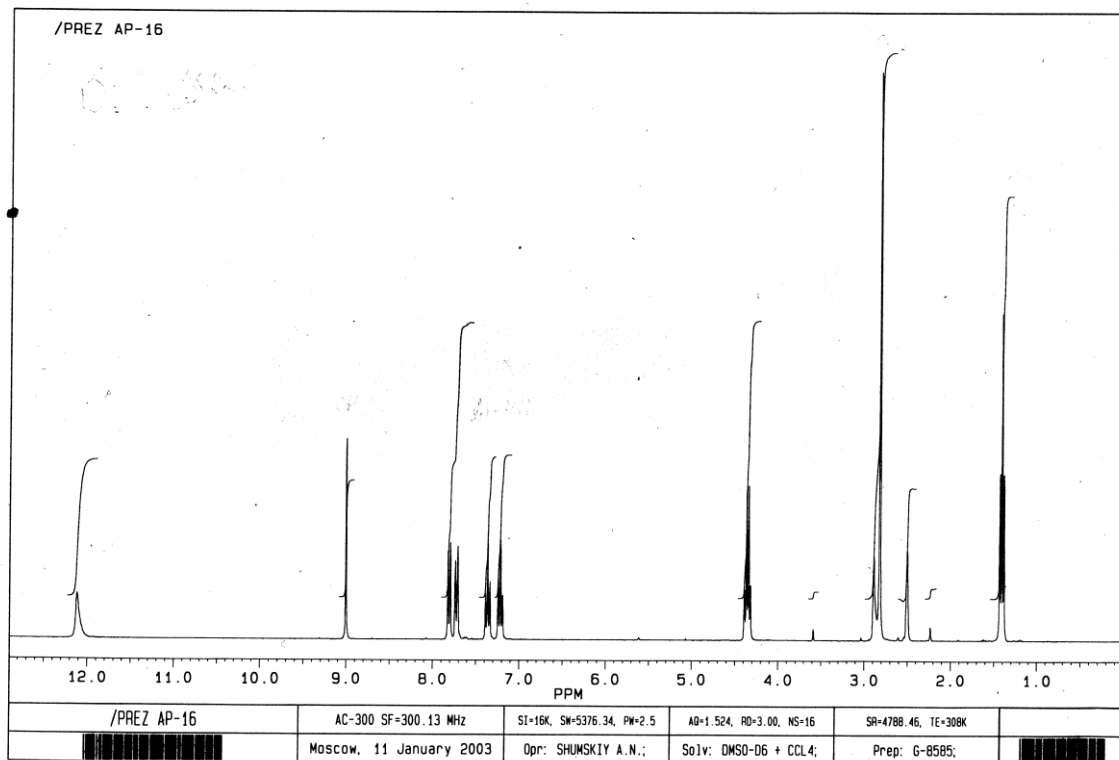
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3827.D
Operator :
Acquired : 20 Feb 12 15:05 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/22217906
Misc Info :
Vial Number: 1



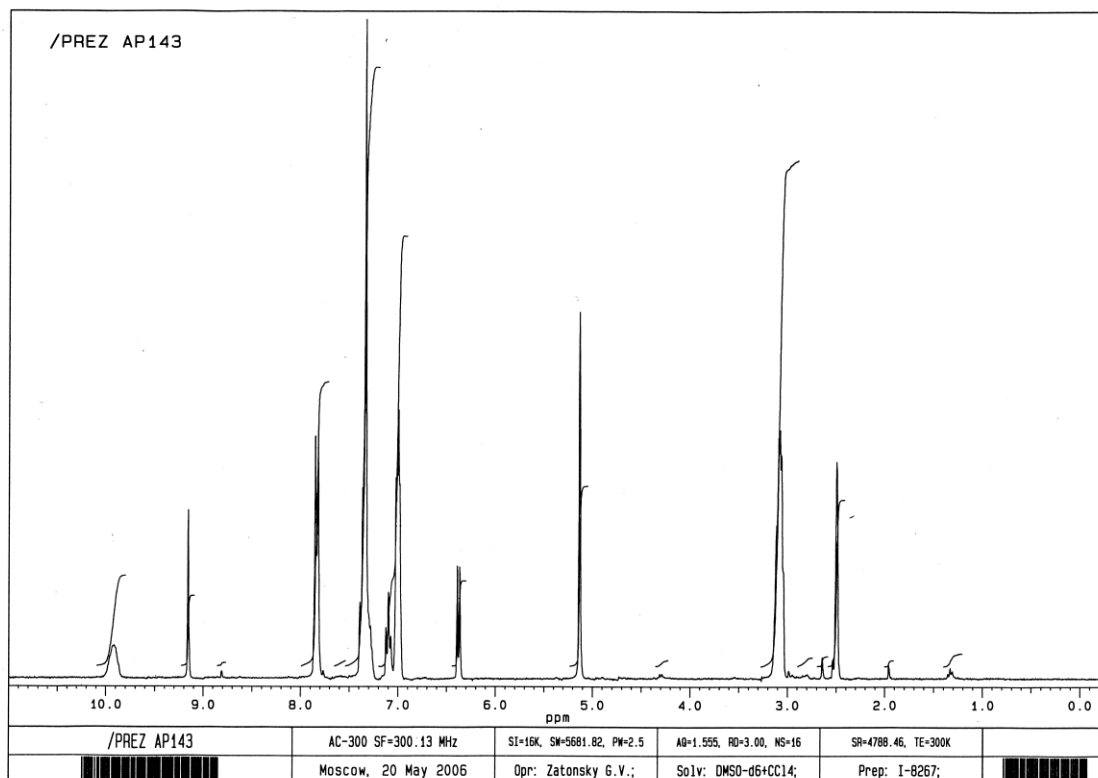
Приложение 28

Спектр ЯМР ^1H соединения 14 в

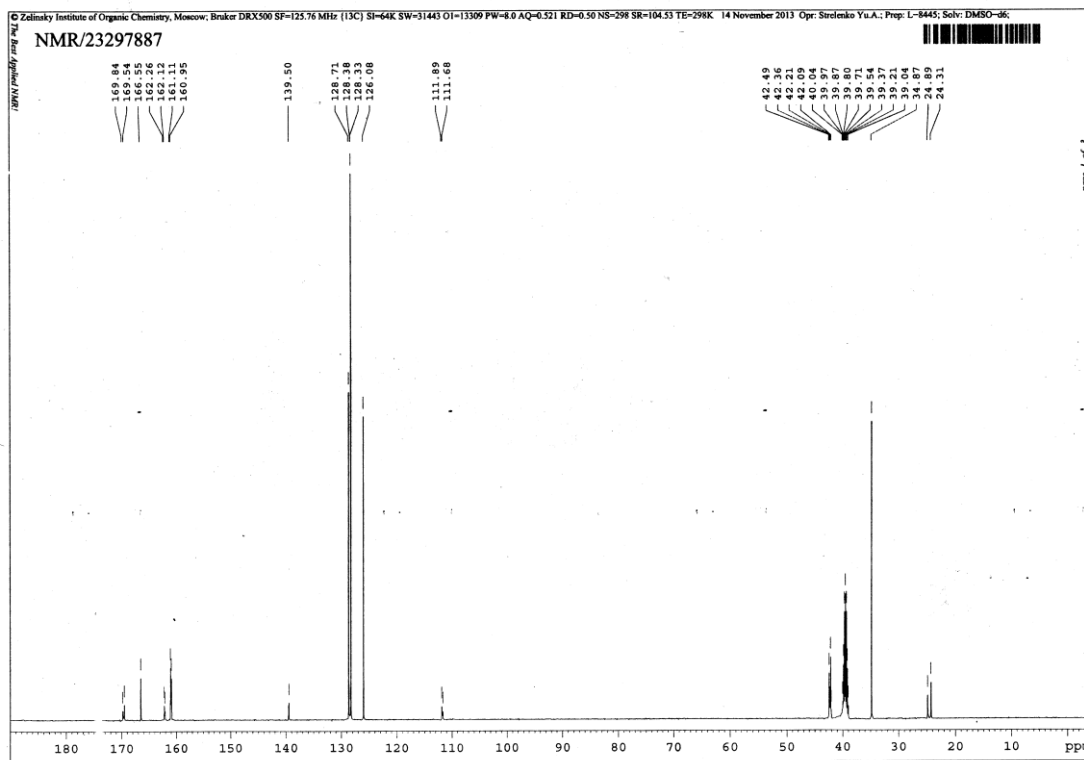
Приложение 29

Спектр ЯМР ^1H соединения **14 е**

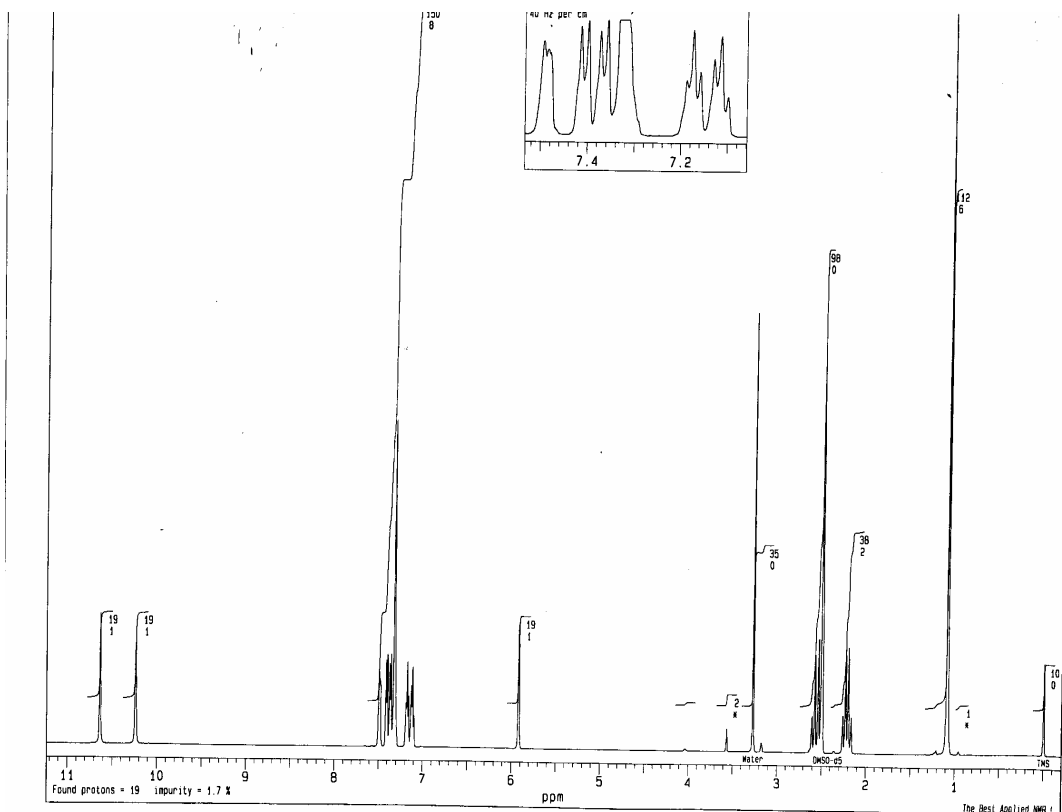
Приложение 30

Спектр ЯМР ^1H соединения **23 в**

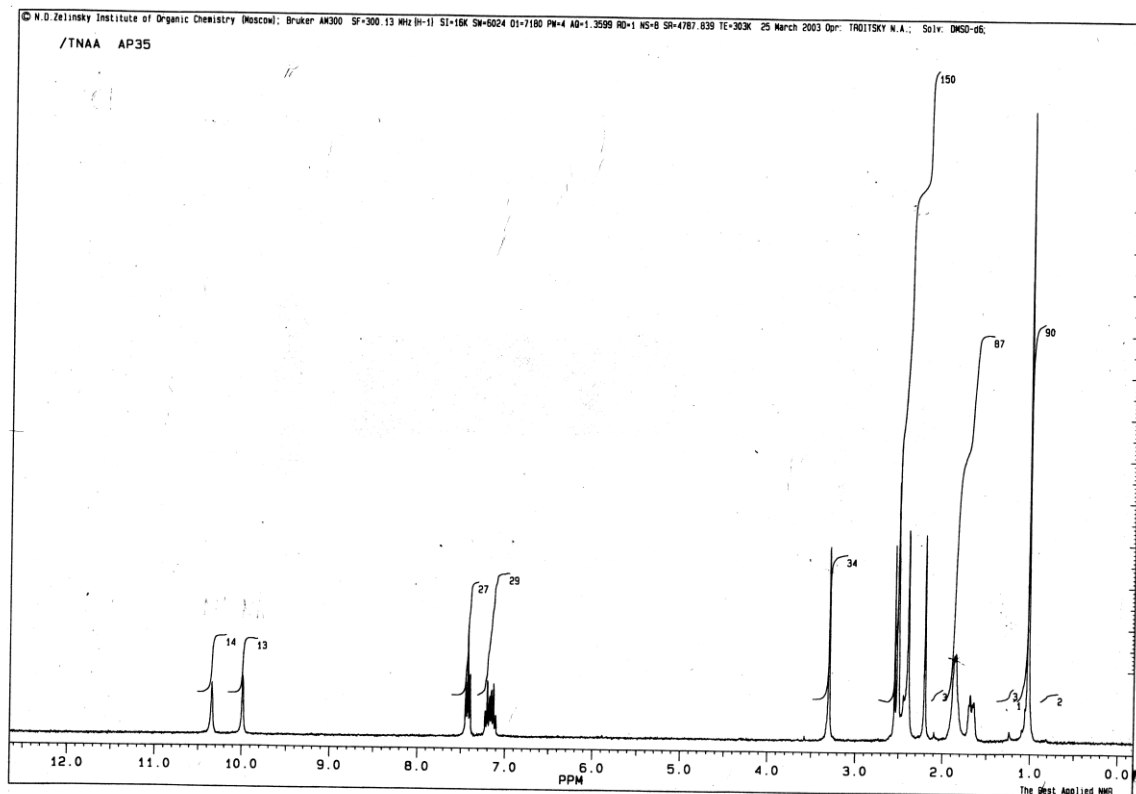
Приложение 31

Спектр ЯМР ^{13}C соединения 24 а

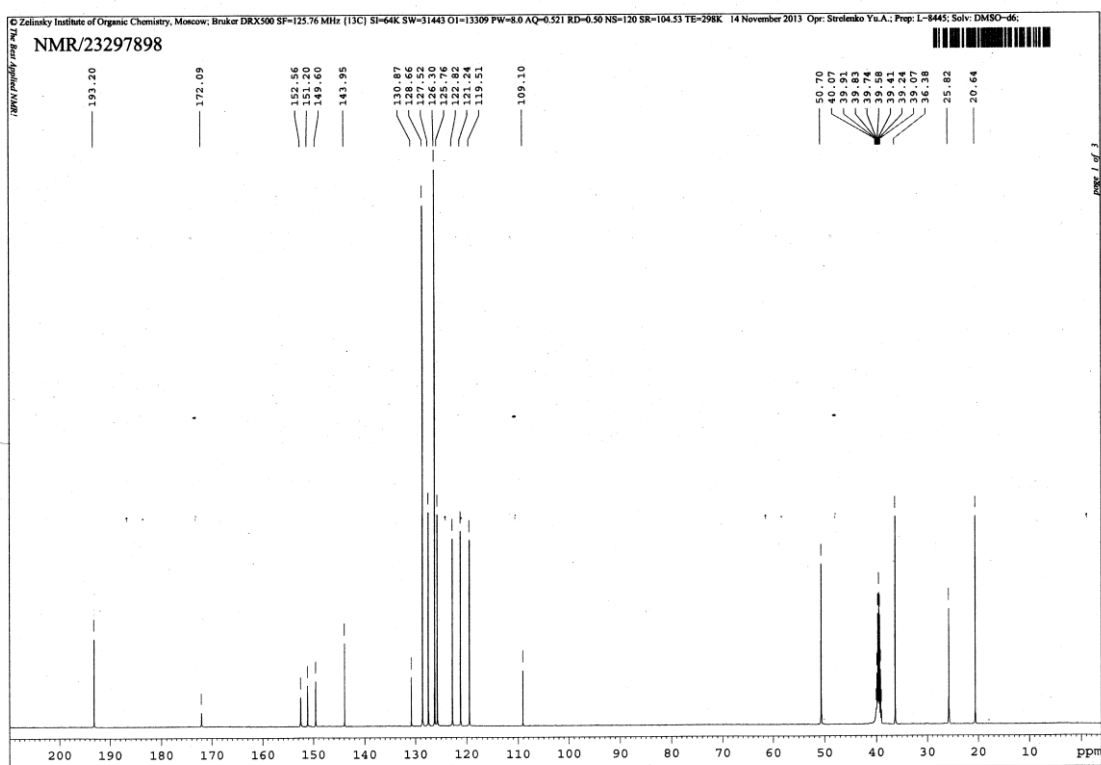
Приложение 32

Спектр ЯМР ^1H соединения 25 г

Приложение 33

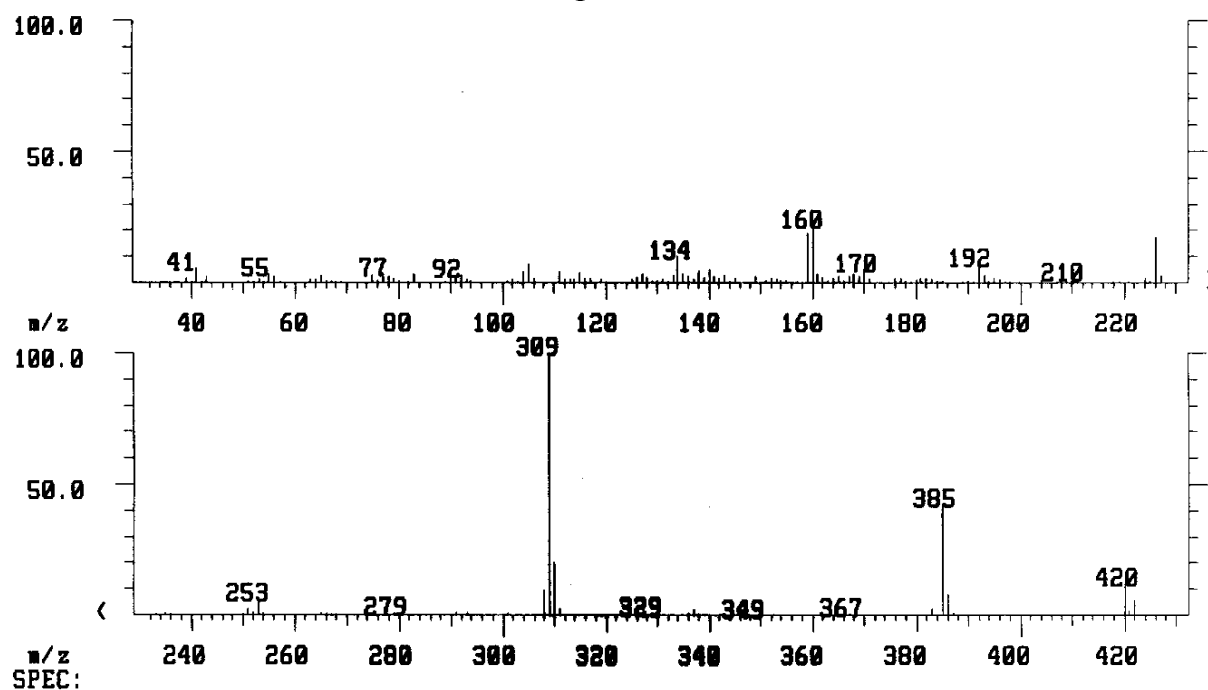
Спектр ЯМР ^1H соединения 26 а

Приложение 34

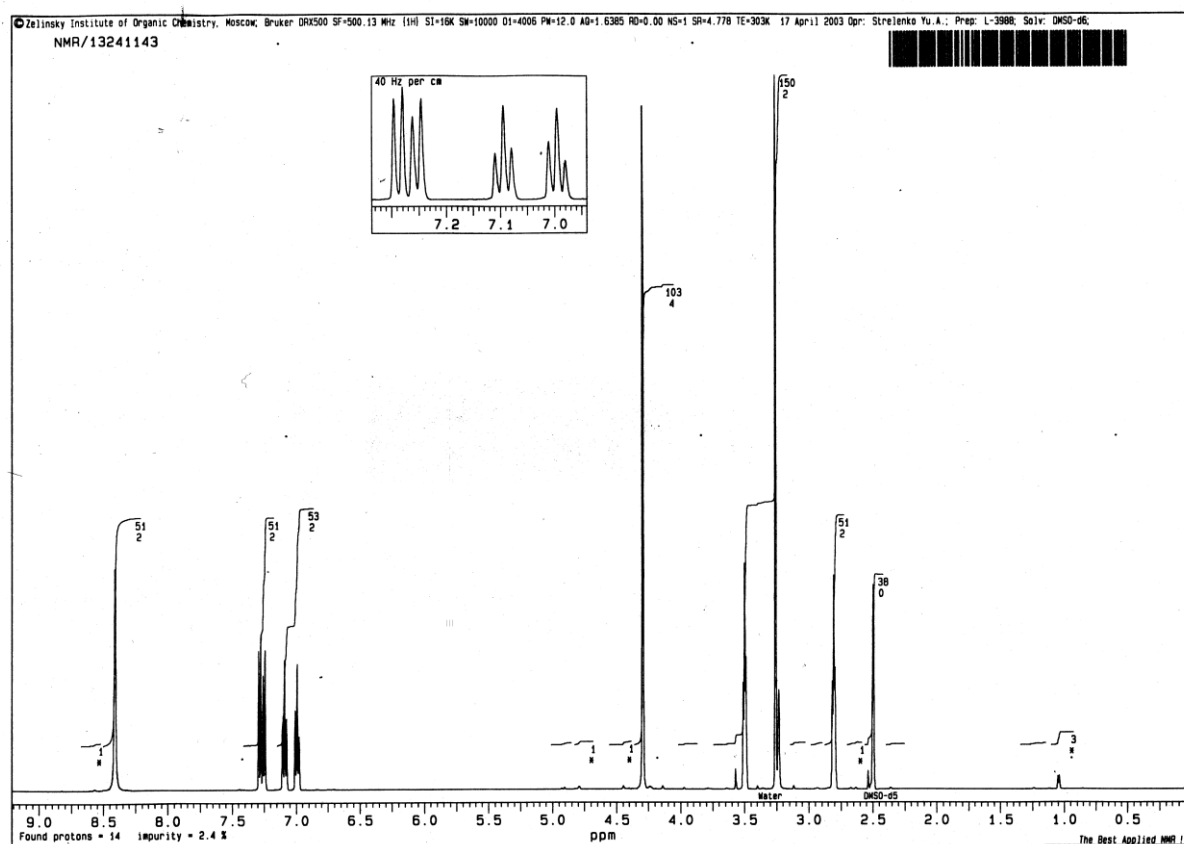
Спектр ЯМР ^{13}C соединения 25 а

Приложение 35

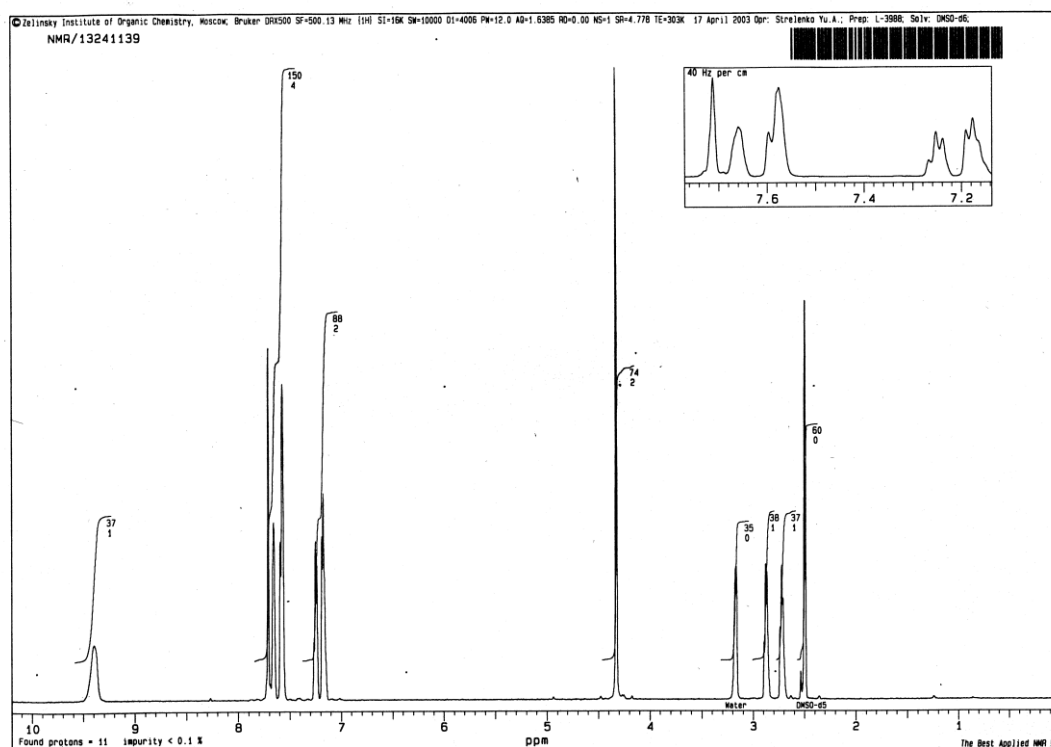
Масс-спектр соединения 25 г



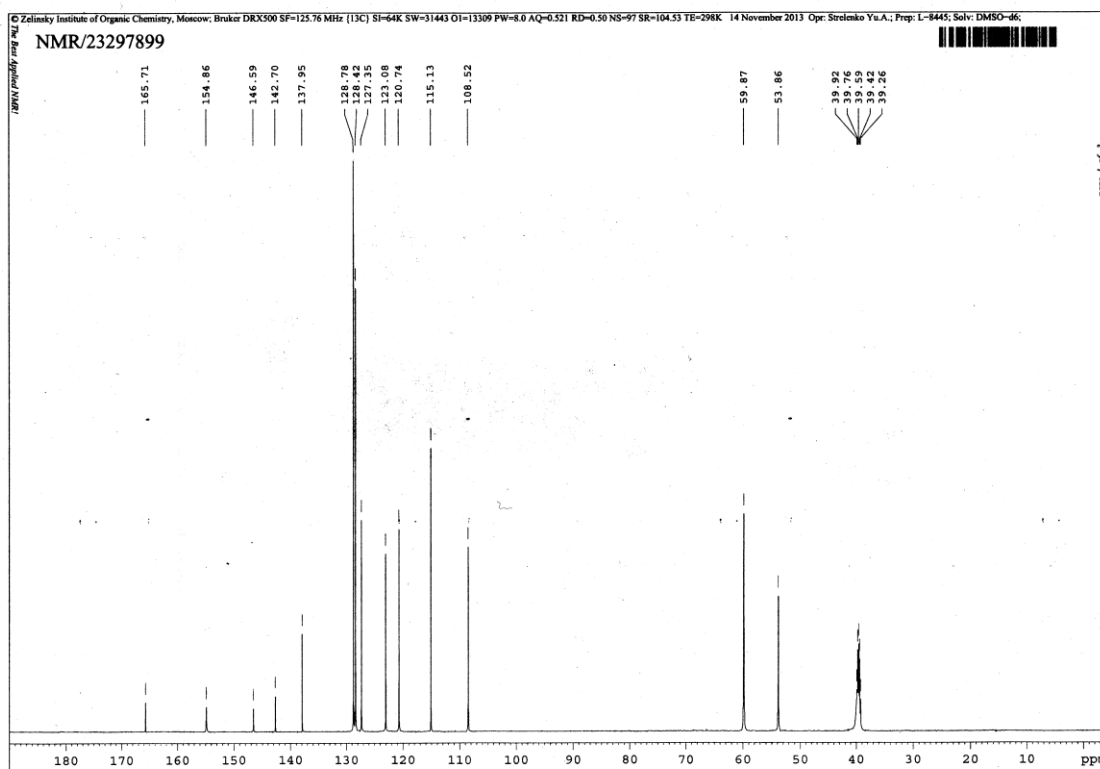
Приложение 36

Спектр ЯМР ^1H соединения 31 в

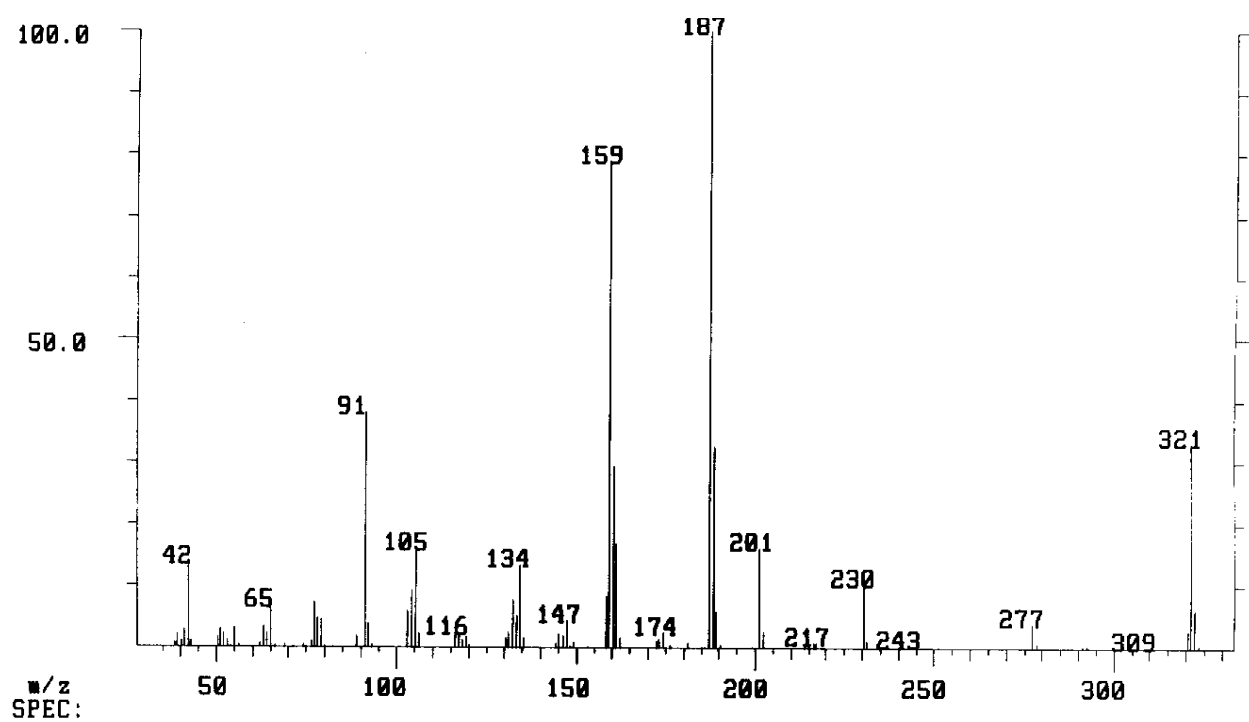
Приложение 37

Спектр ЯМР ^1H соединения 33 г

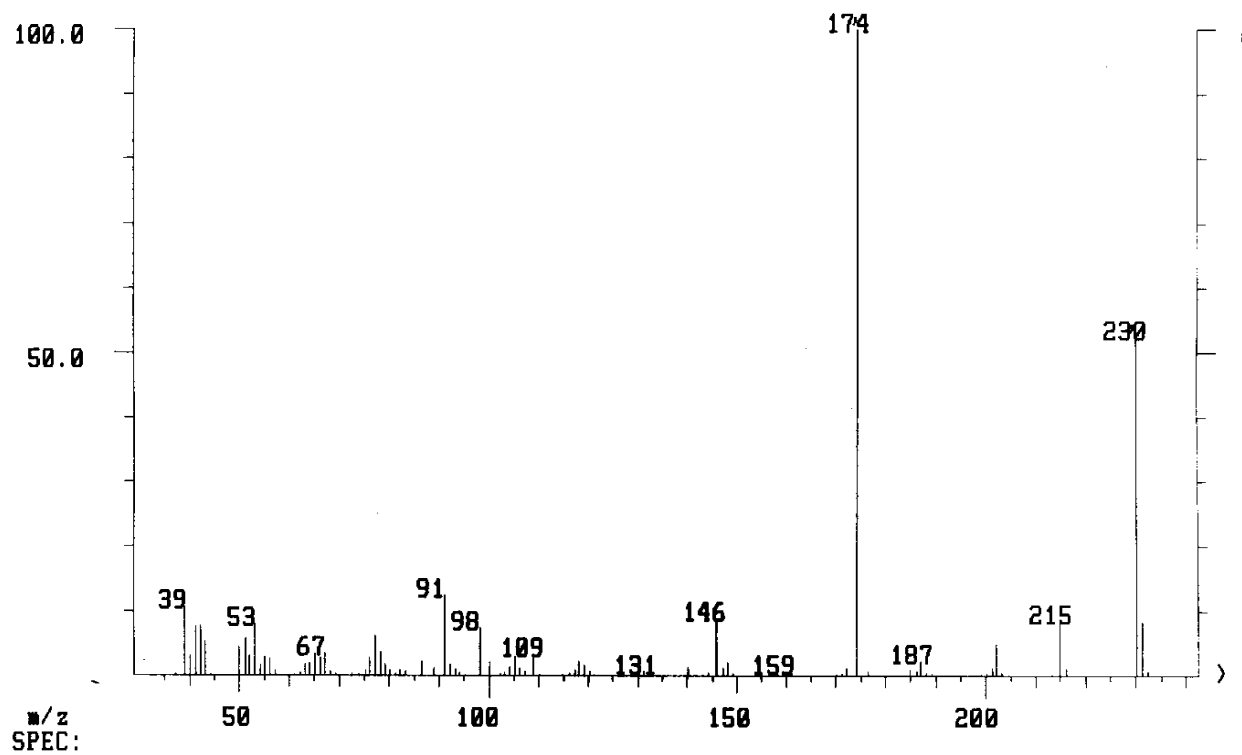
Приложение 38

Спектр ЯМР ^{13}C соединения 31 б

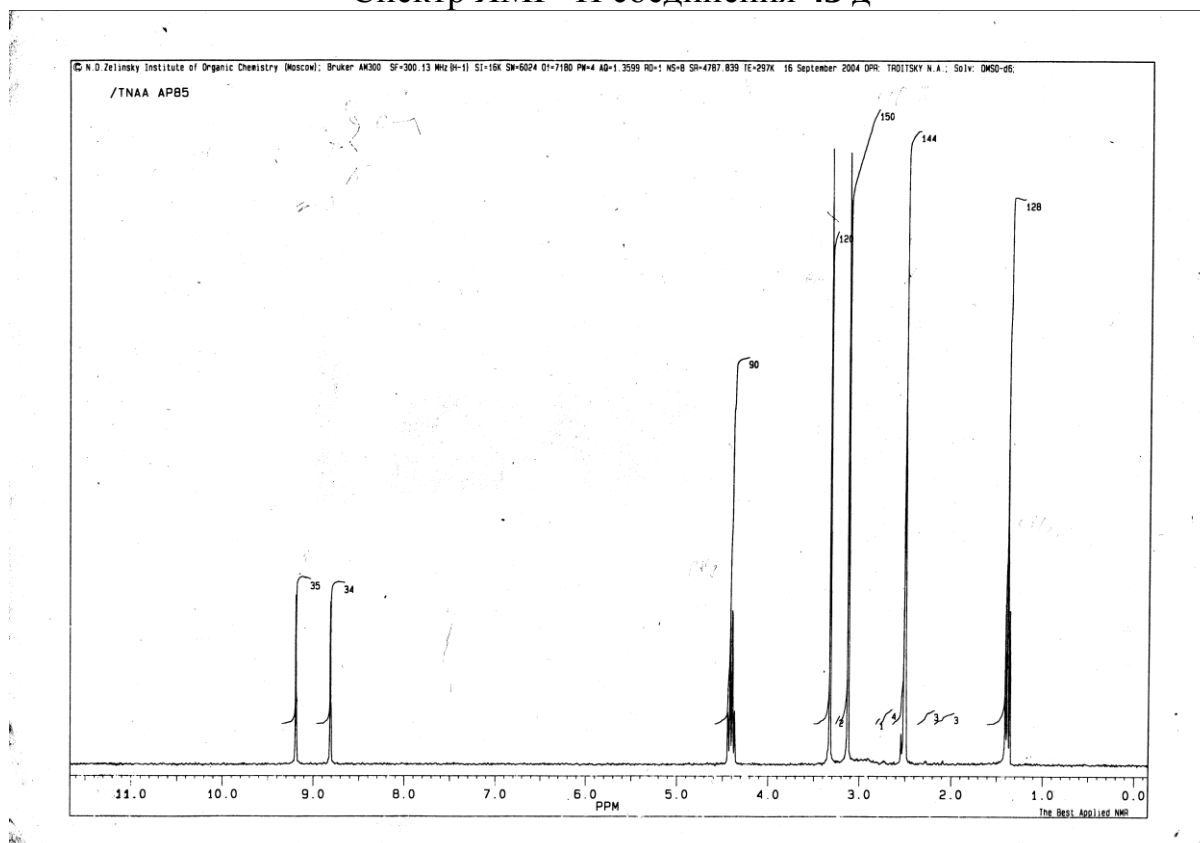
Приложение 39

Масс-спектр соединения **31 а**

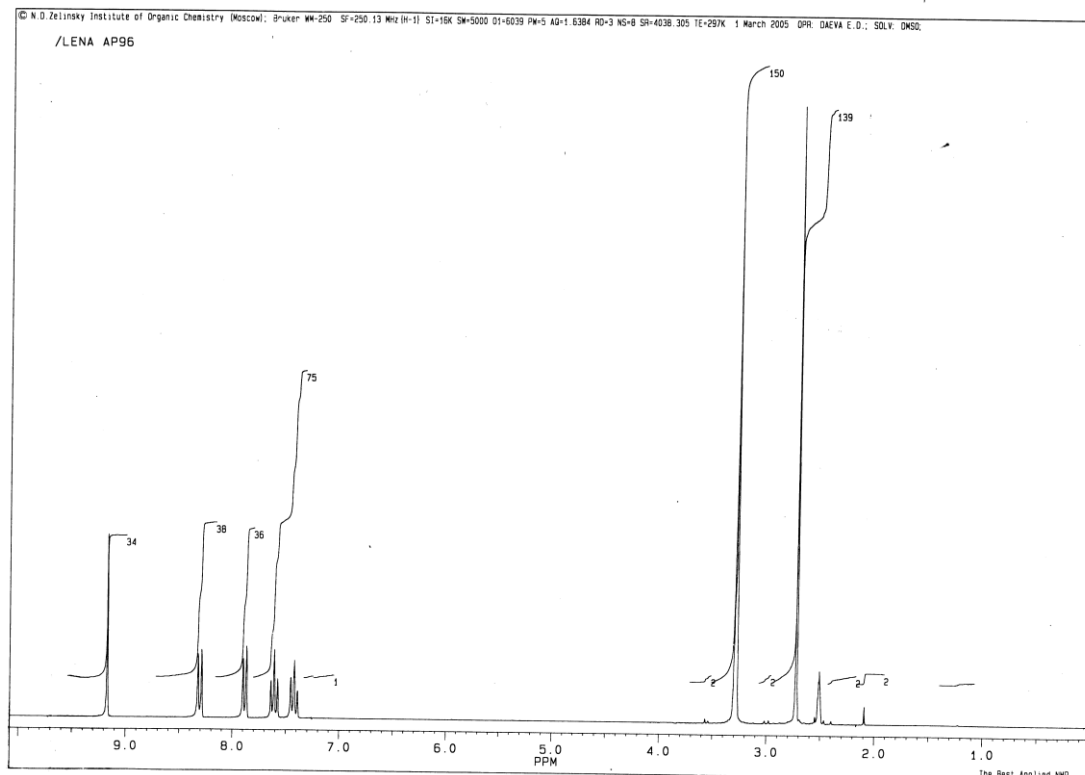
Приложение 40

Масс-спектр соединения **41 б**

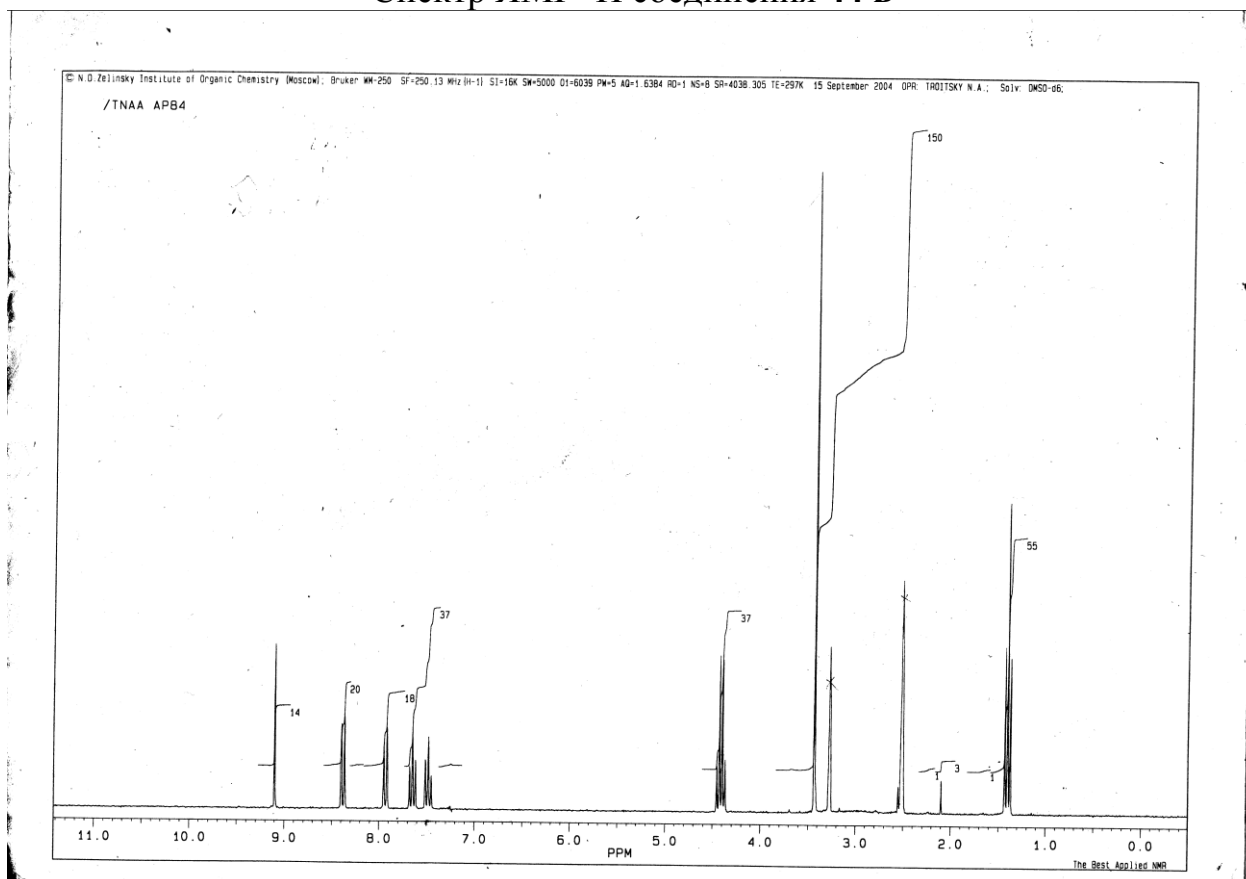
Приложение 41

Спектр ЯМР ^1H соединения **43 д**

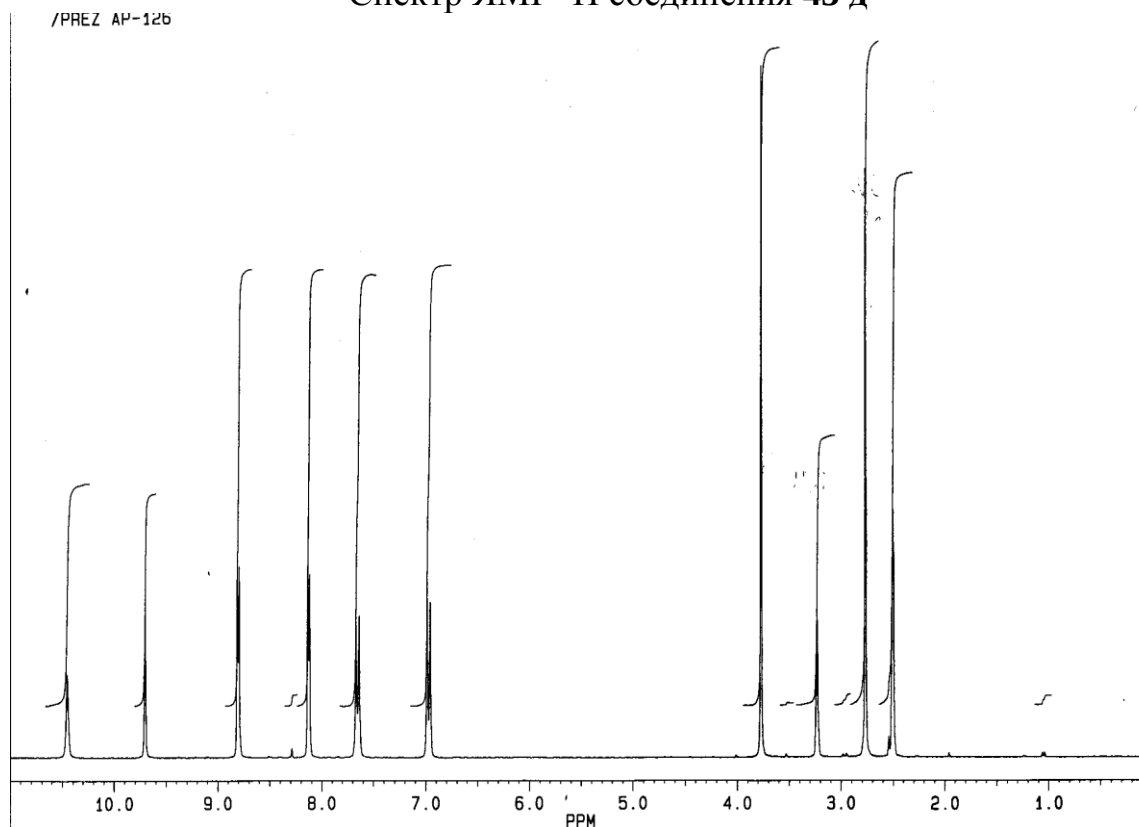
Приложение 42

Спектр ЯМР ^1H соединения **44 а**

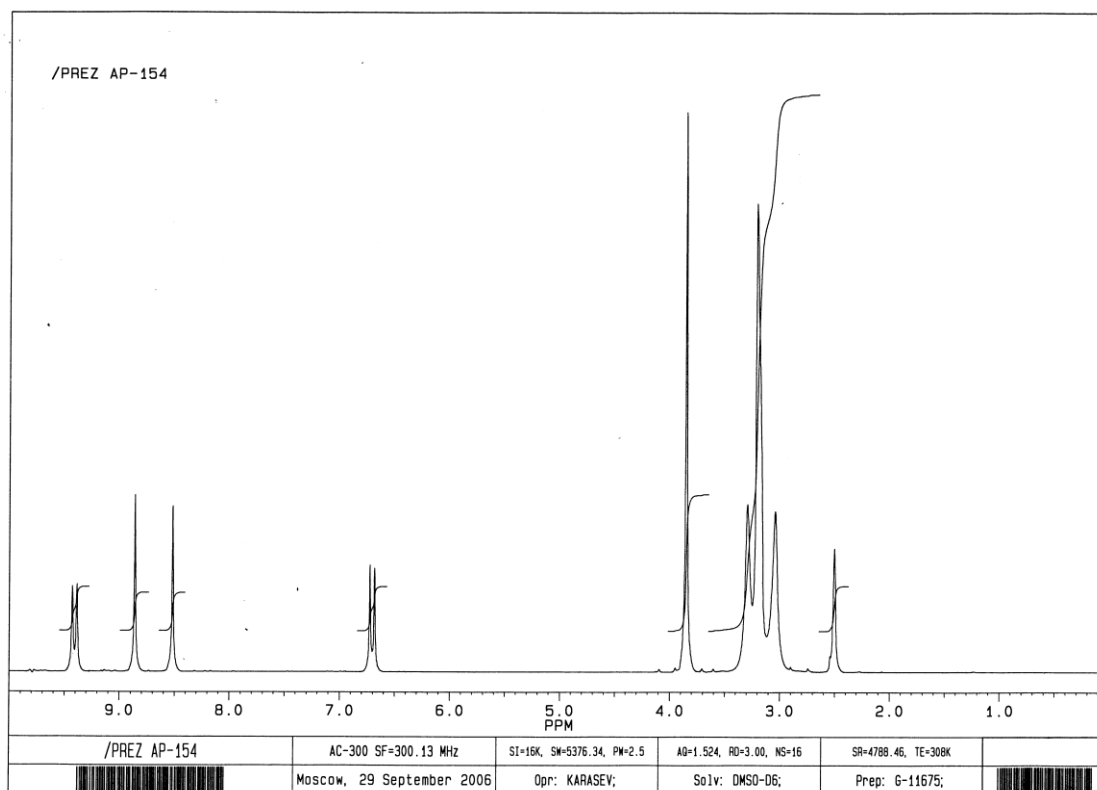
Приложение 43

Спектр ЯМР ^1H соединения **44 в**

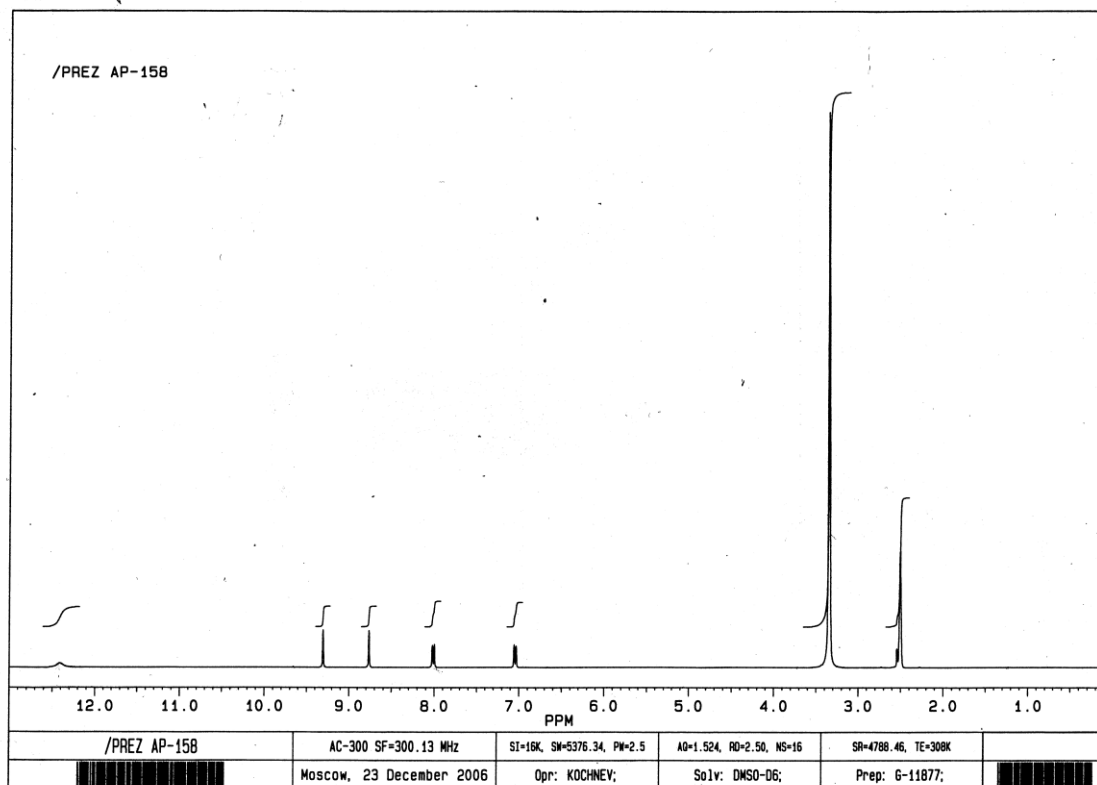
Приложение 44

Спектр ЯМР ^1H соединения **45 д**

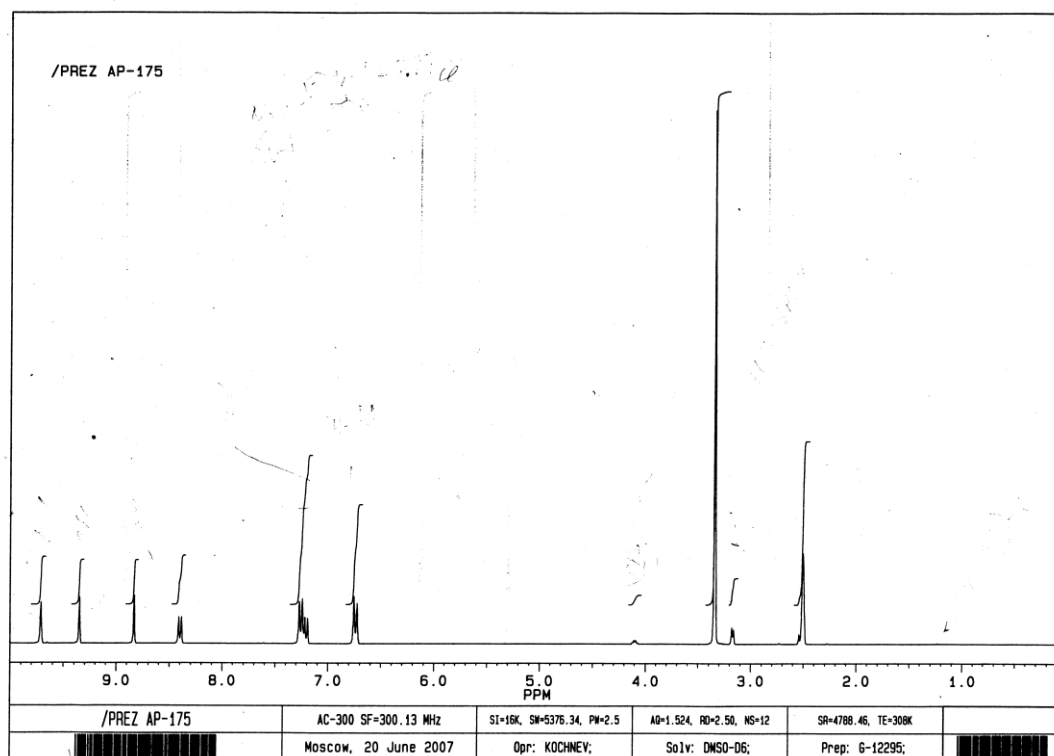
Приложение 45

Спектр ЯМР ^1H соединения **50 а**

Приложение 46

Спектр ЯМР ^1H соединения **52 а**

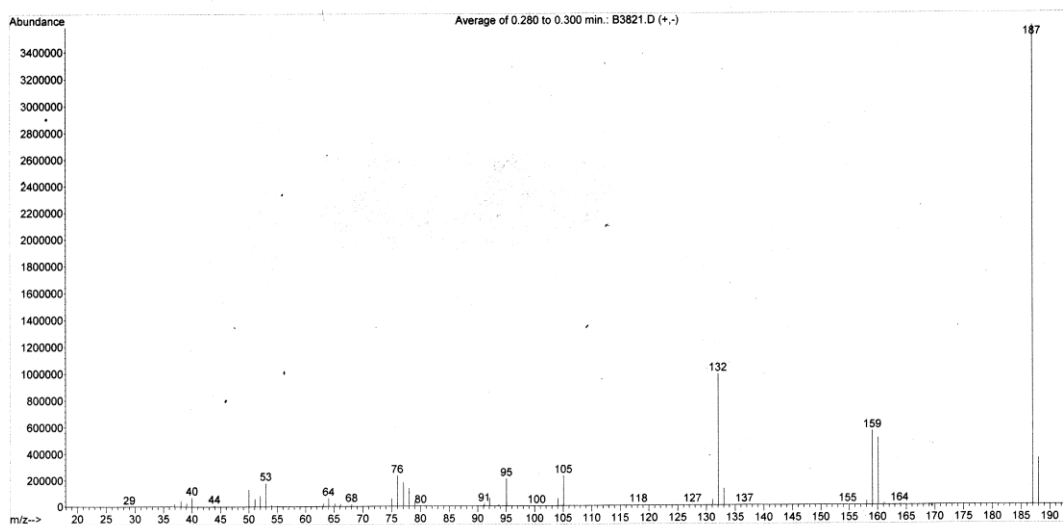
Приложение 47

Спектр ЯМР ^1H соединения **52 д**

Приложение 48

Масс-спектр соединения **50 а**

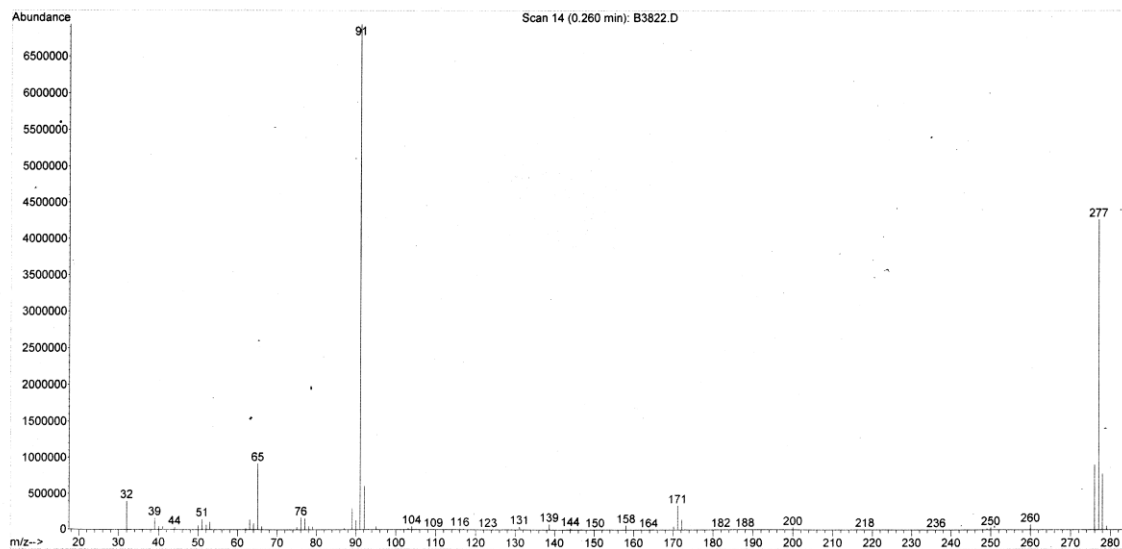
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3821A.D
Operator :
Acquired : 20 Feb 12 14:00 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/22217900
Misc Info :
Vial Number: 1



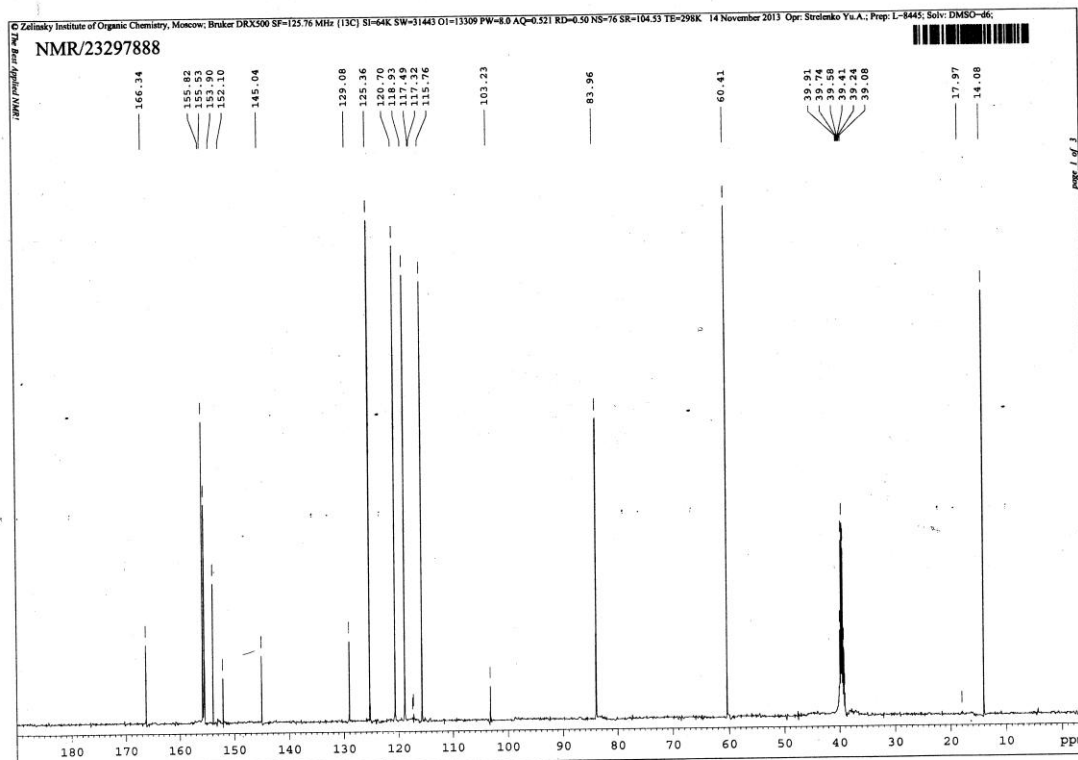
Приложение 49

Масс-спектр соединения 52 г

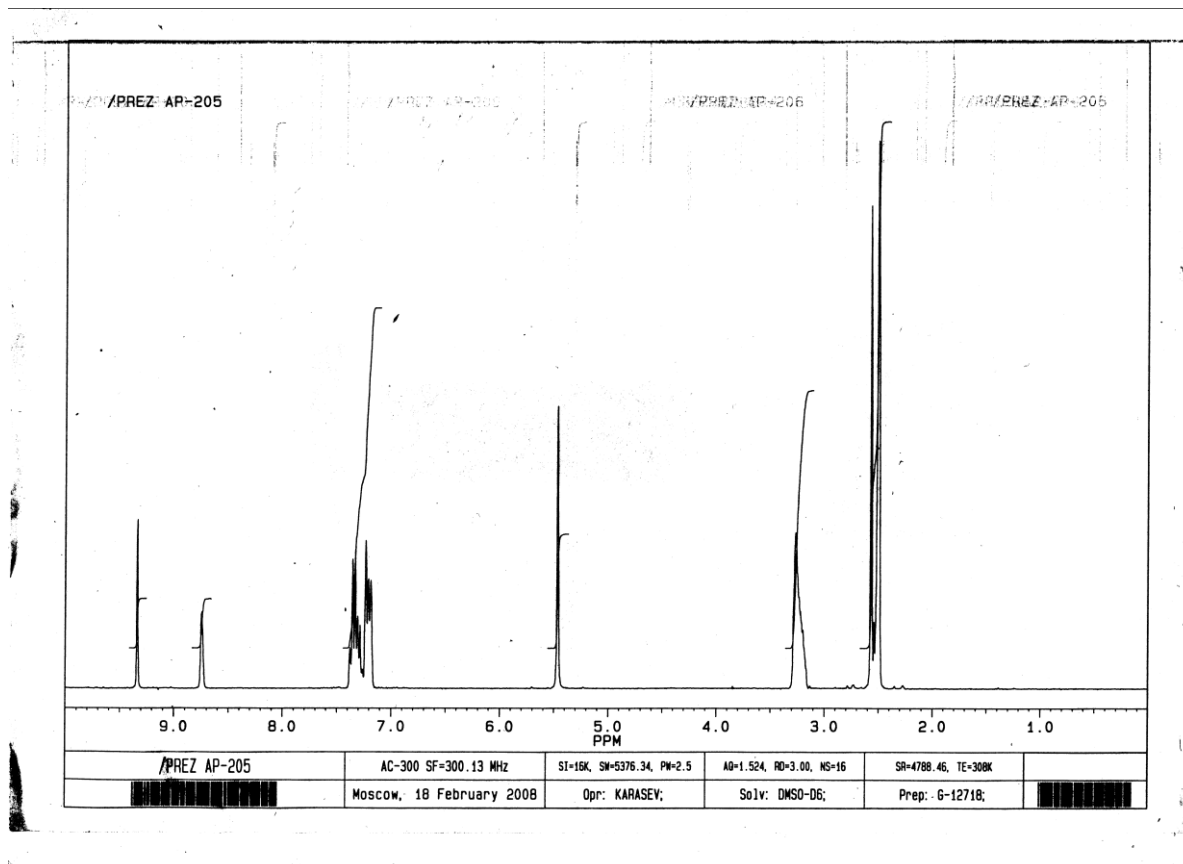
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B3822.D
Operator :
Acquired : 20 Feb 12 14:27 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/22217901
Misc Info :
Vial Number: 1



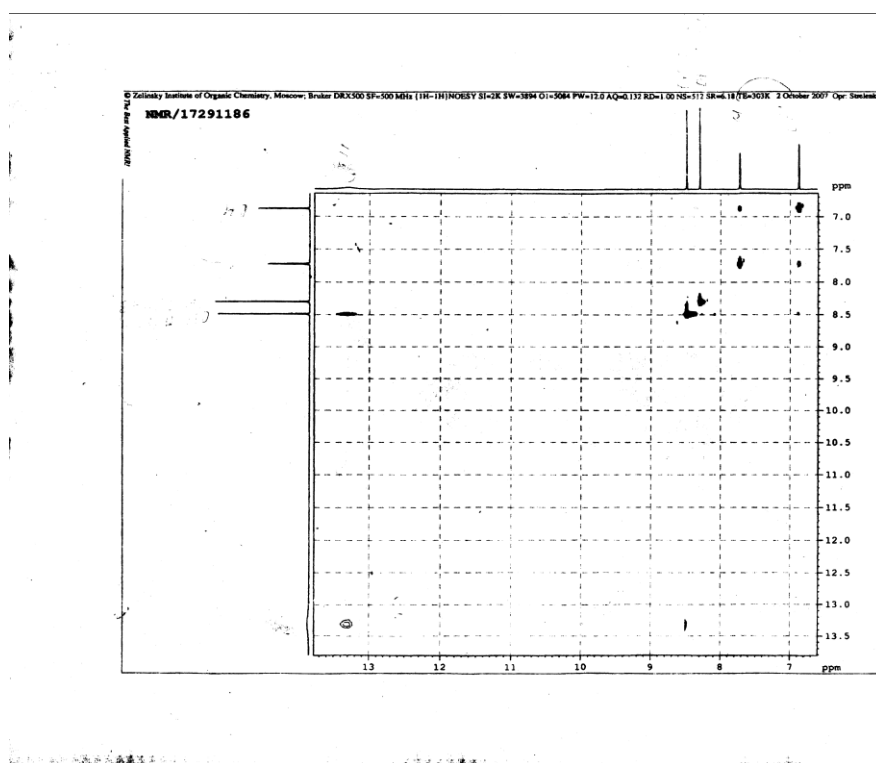
Приложение 50

Спектр ЯМР ^{13}C соединения 53 а

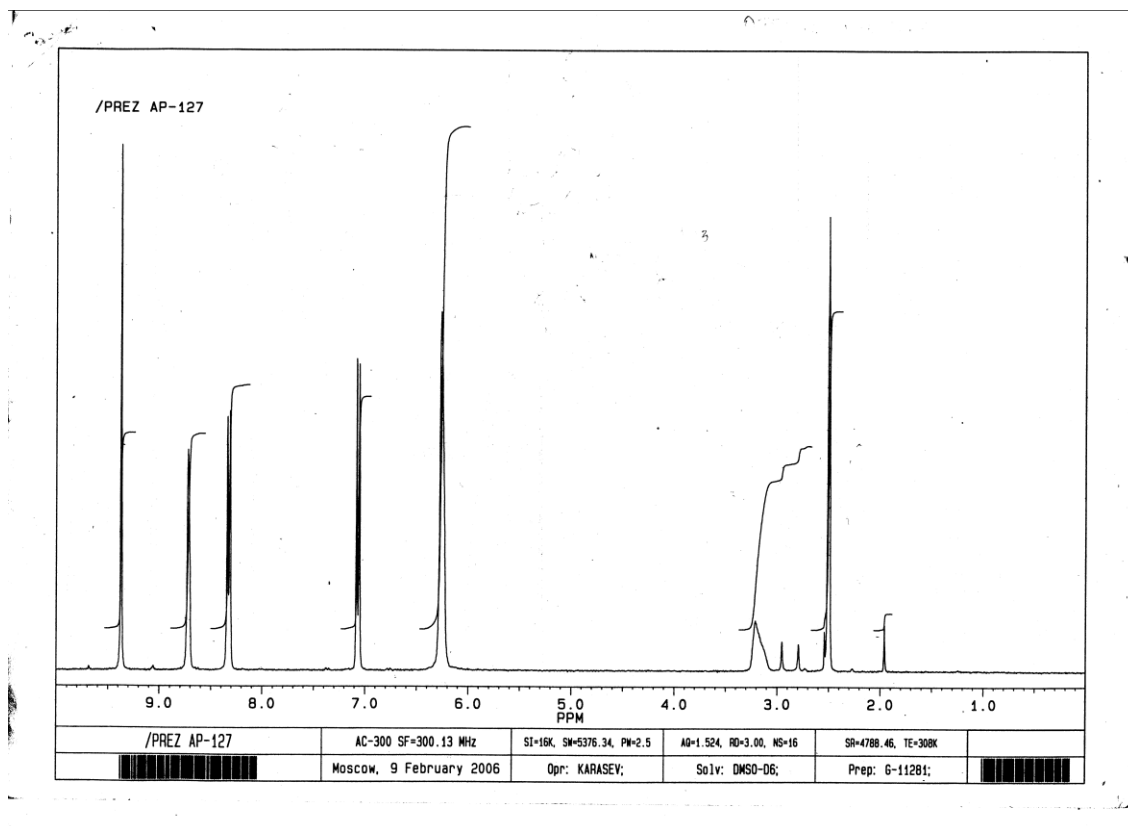
Приложение 51
Спектр ЯМР ^1H соединения **56 а**



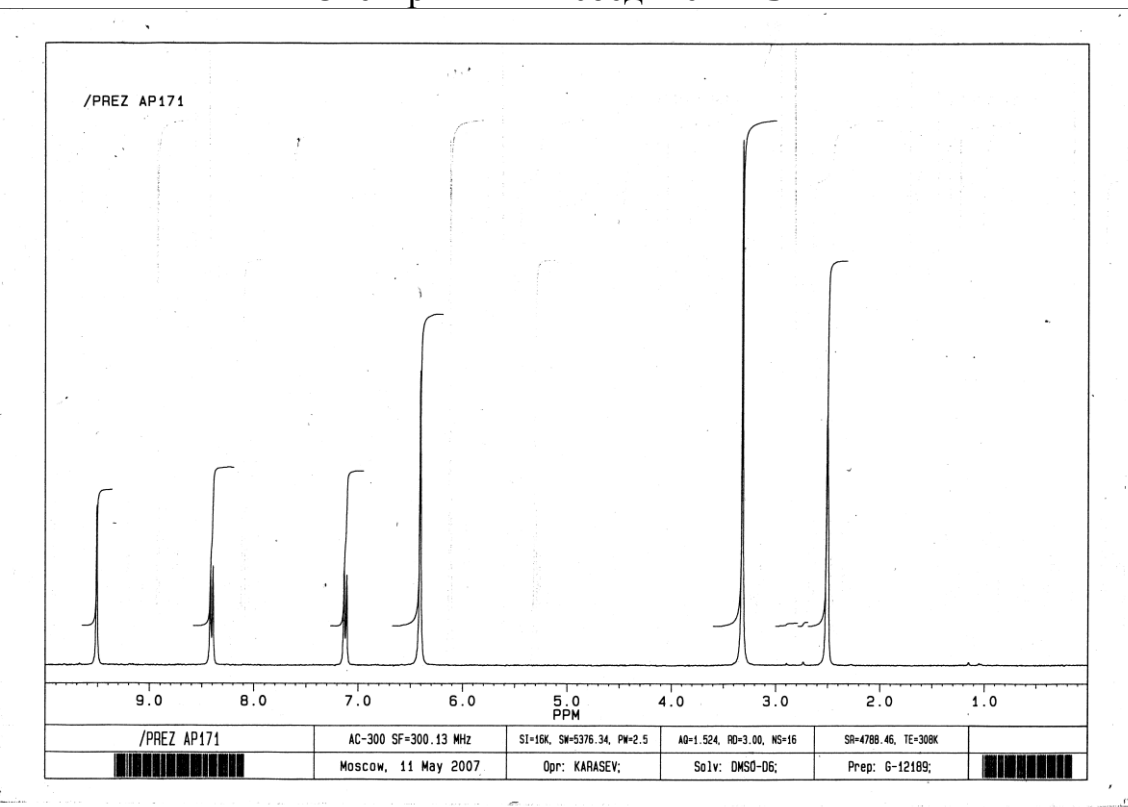
Приложение 52
Спектр NOESY соединения **58 а**



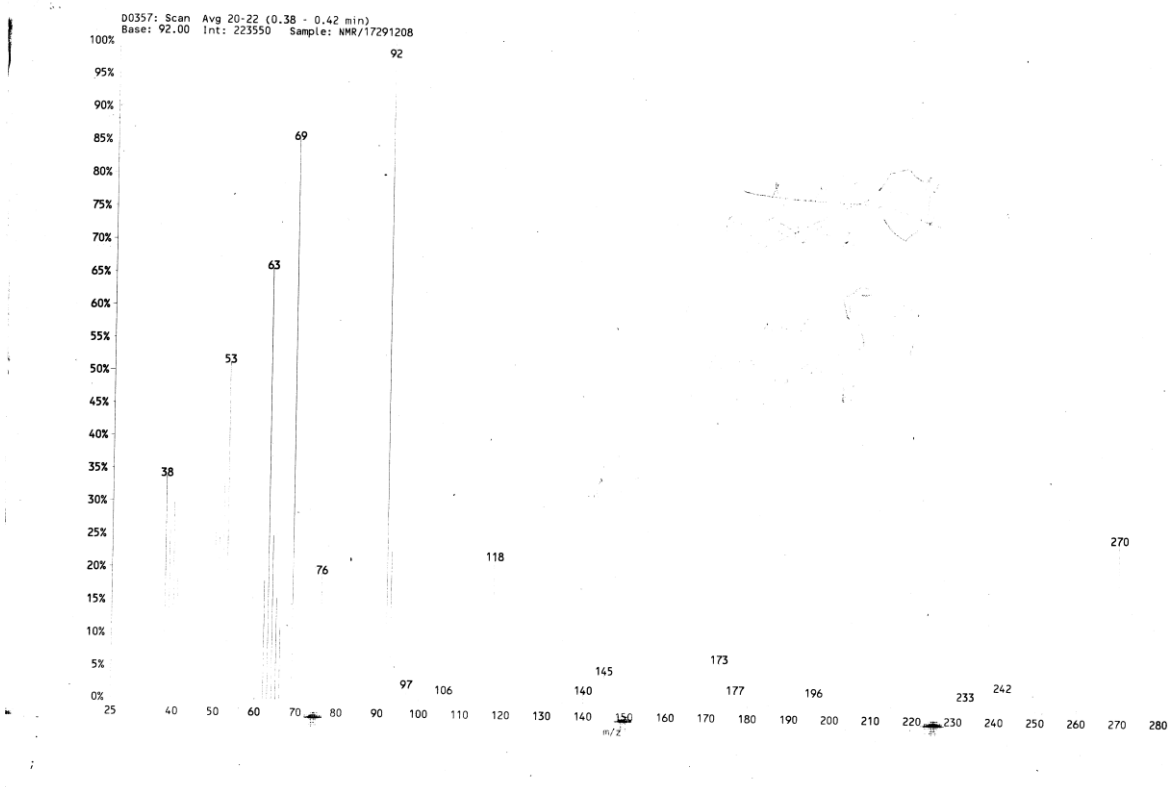
Приложение 53
Спектр ЯМР ^1H соединения 52 н



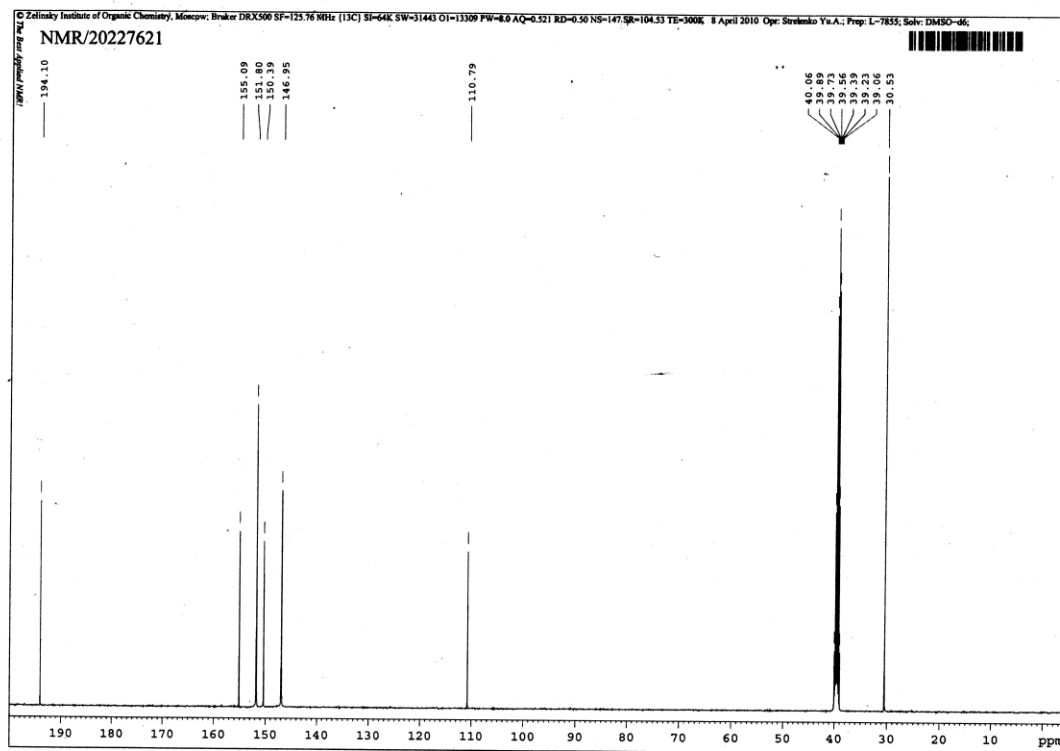
Приложение 54
Спектр ЯМР ^1H соединения 52 п



Приложение 55

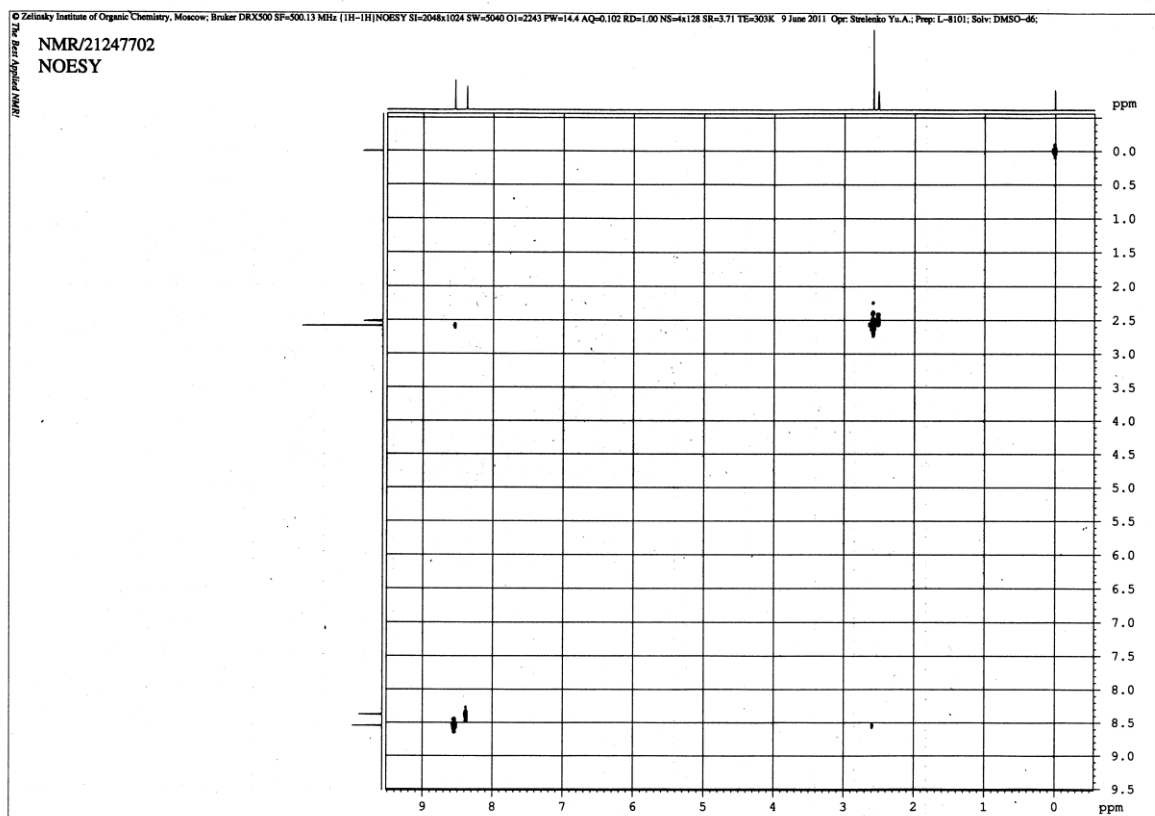
Масс-спектр соединения **58 в**

Приложение 56

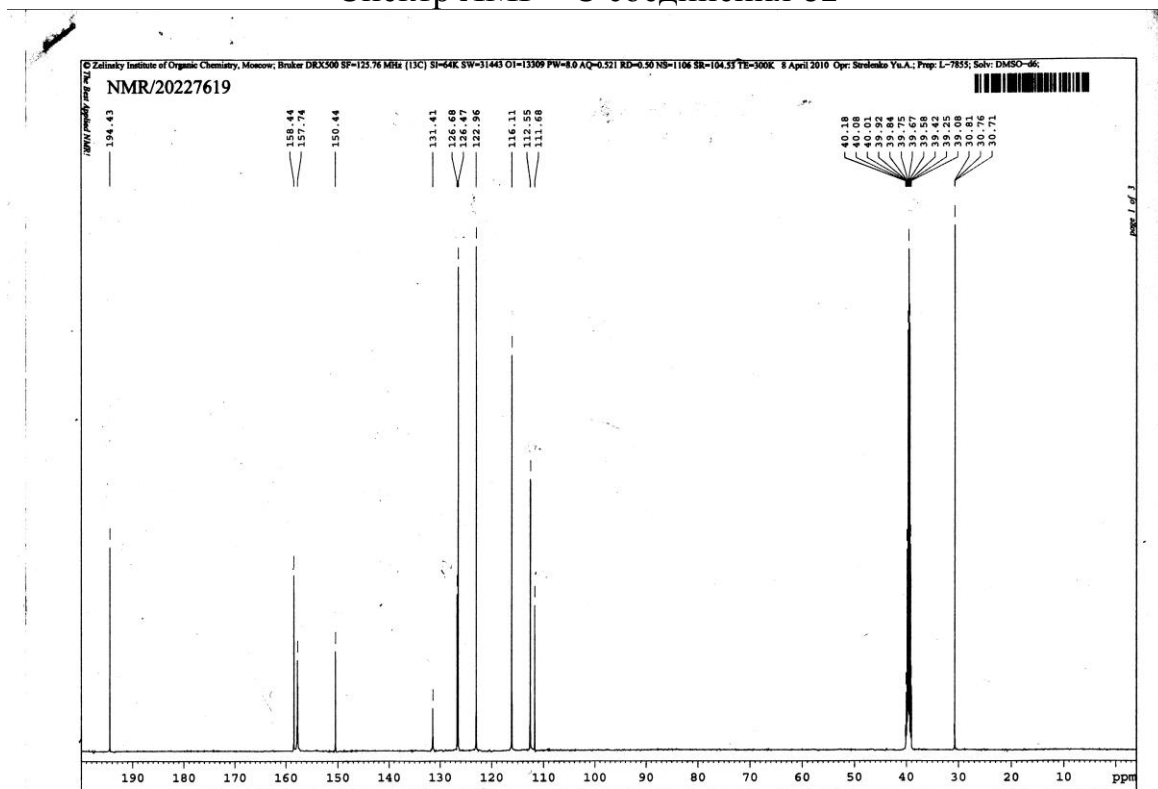
Спектр ЯМР ^{13}C соединения **59 а**

Приложение 57

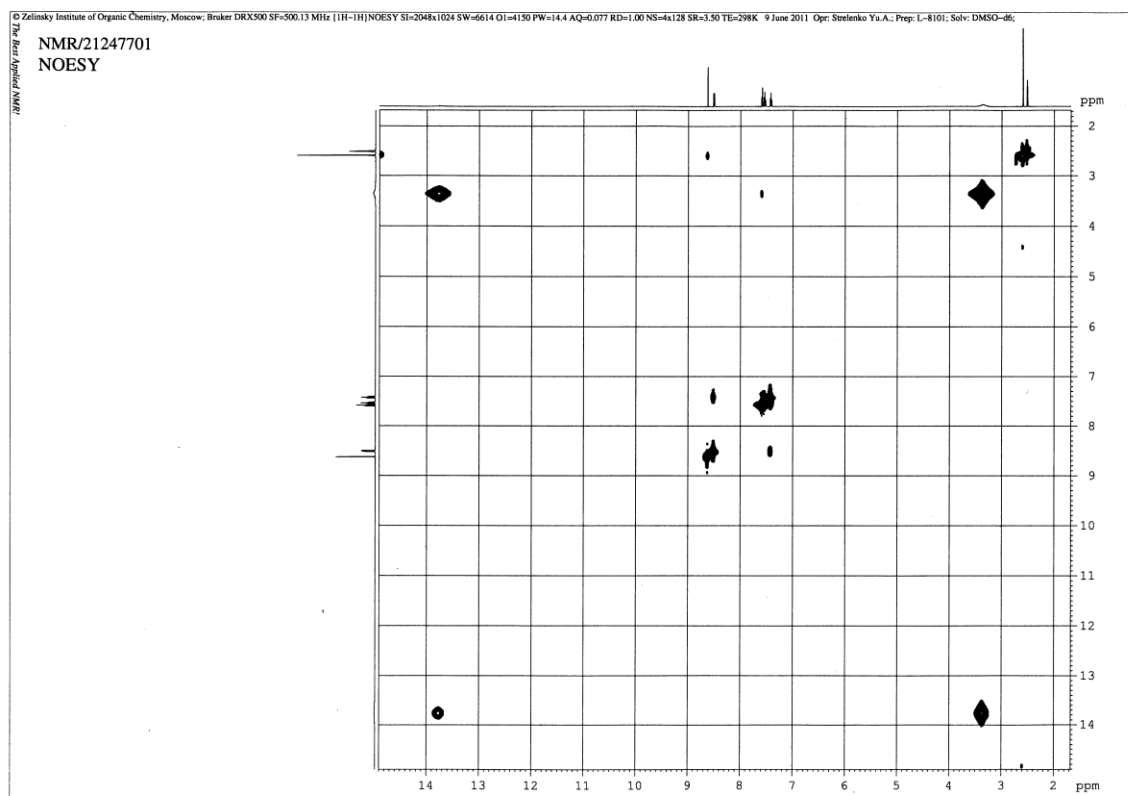
Спектр NOESY соединения 59 а



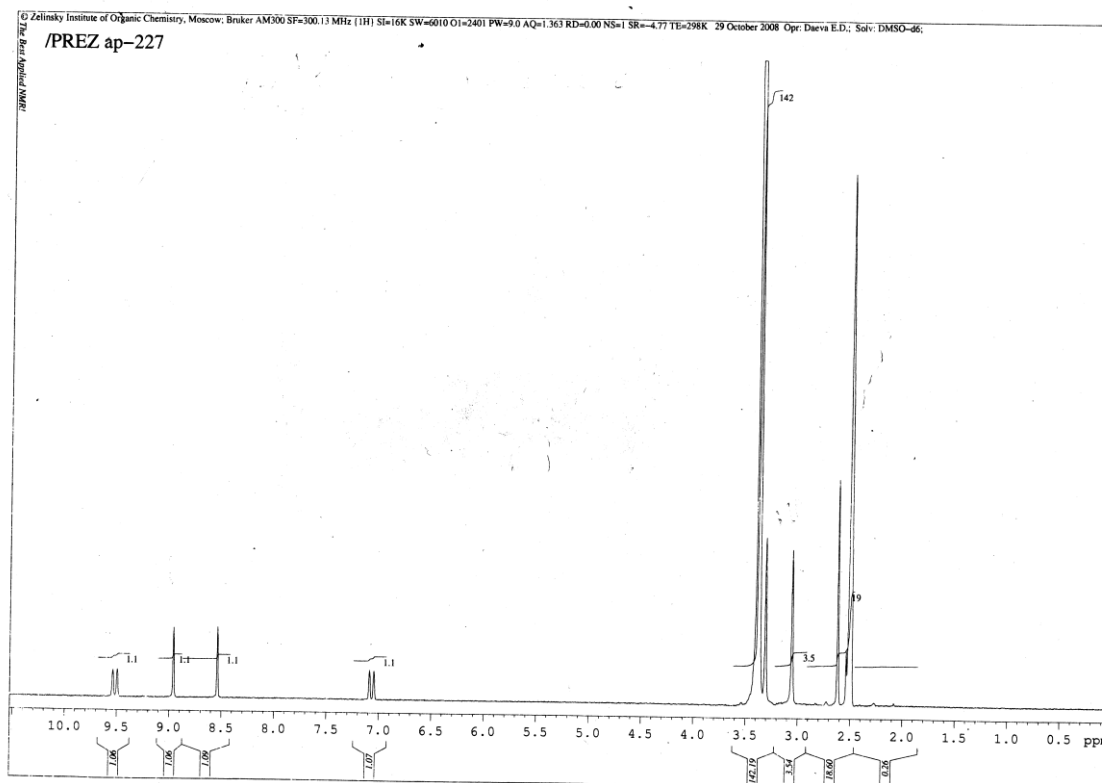
Приложение 58

Спектр ЯМР ^{13}C соединения 61

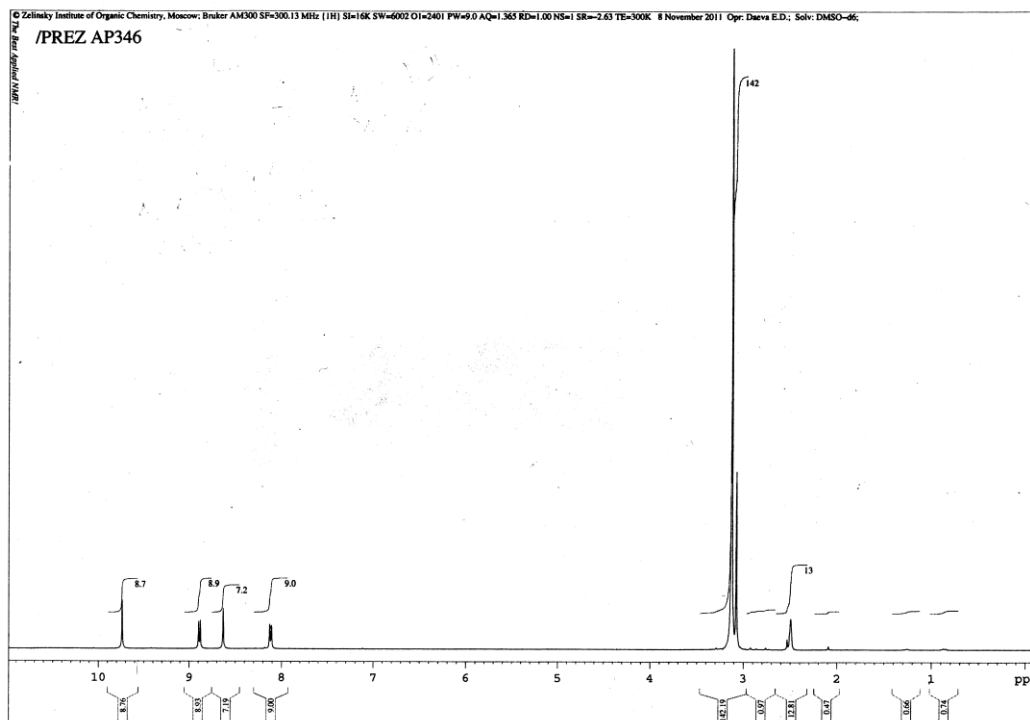
Приложение 59
Спектр NOESY соединения 61



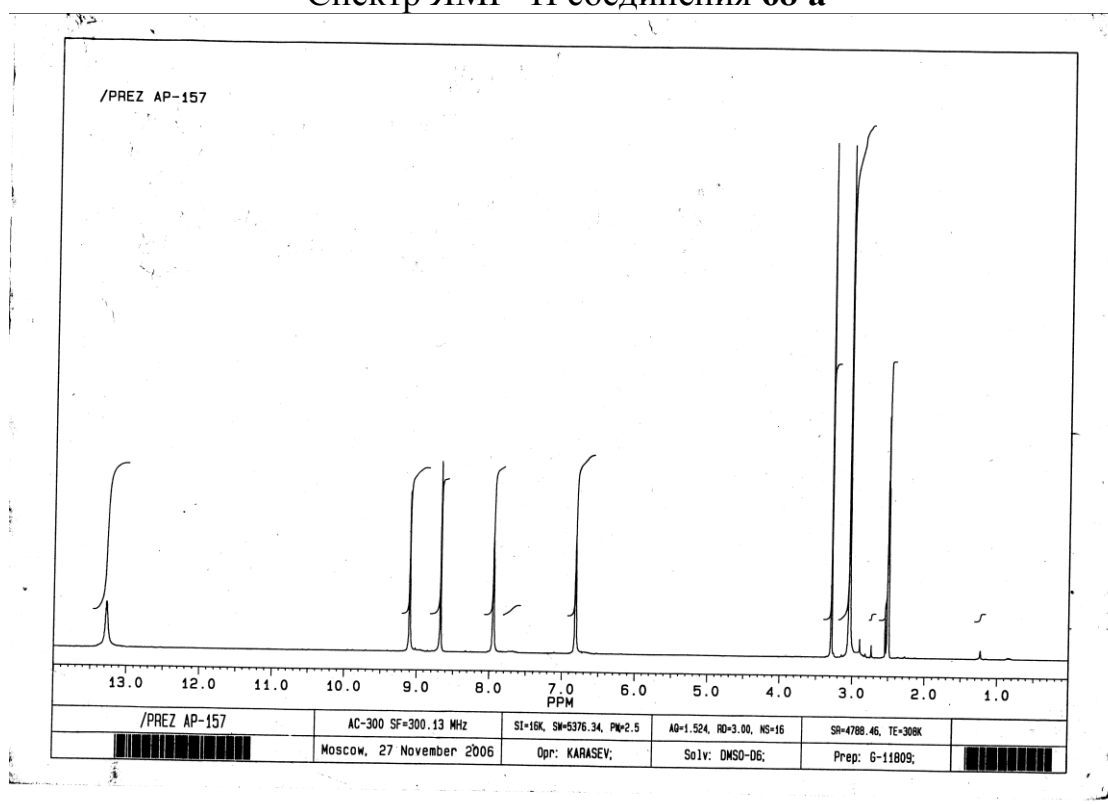
Приложение 60
Спектр ЯМР ^1H соединения 63 а



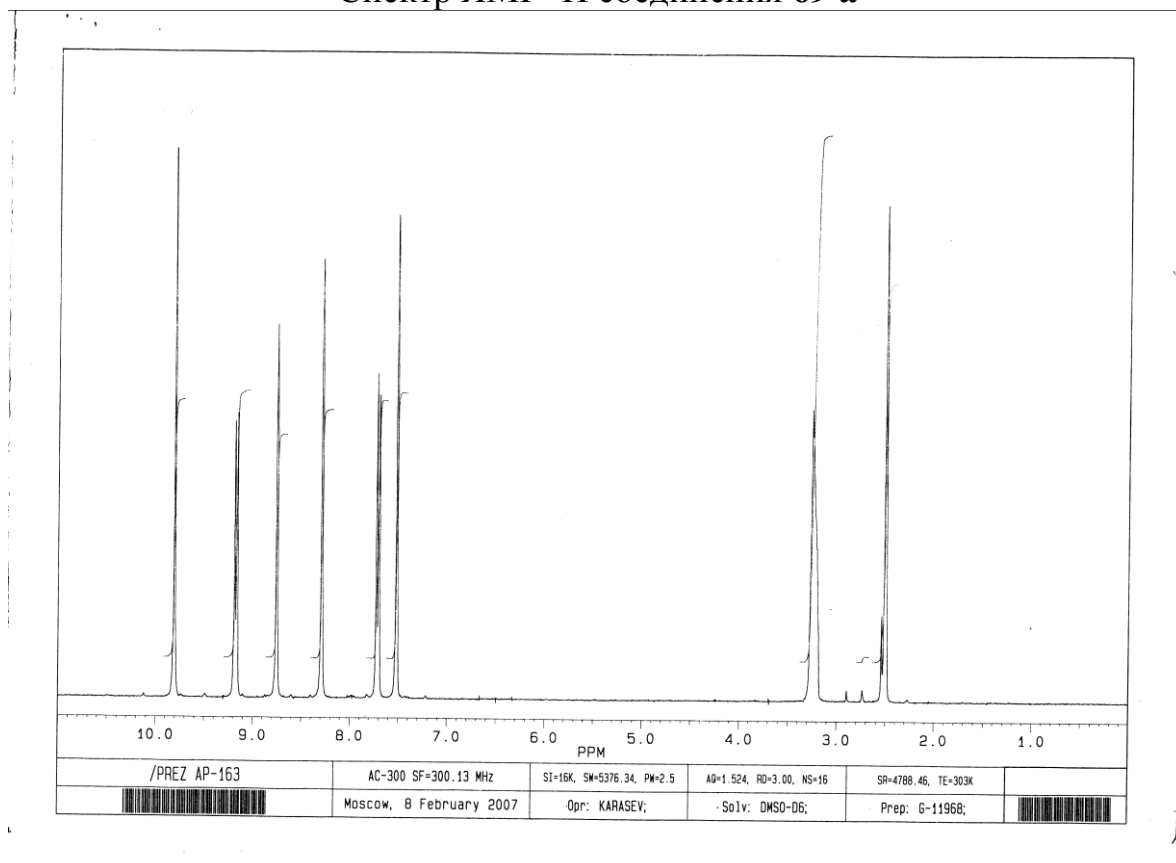
Приложение 61
Спектр ЯМР ^1H соединения **66 а**



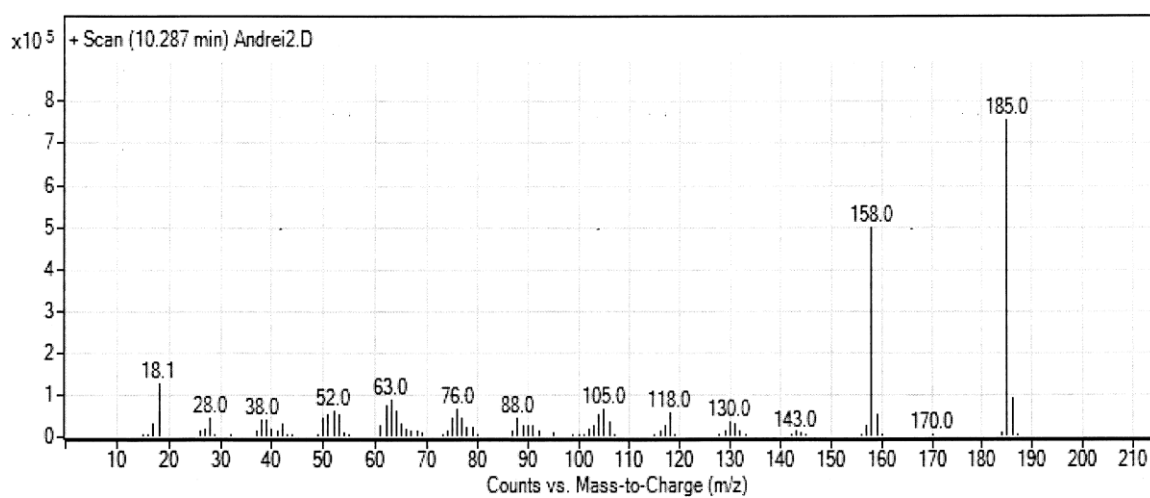
Приложение 62
Спектр ЯМР ^1H соединения **68 а**



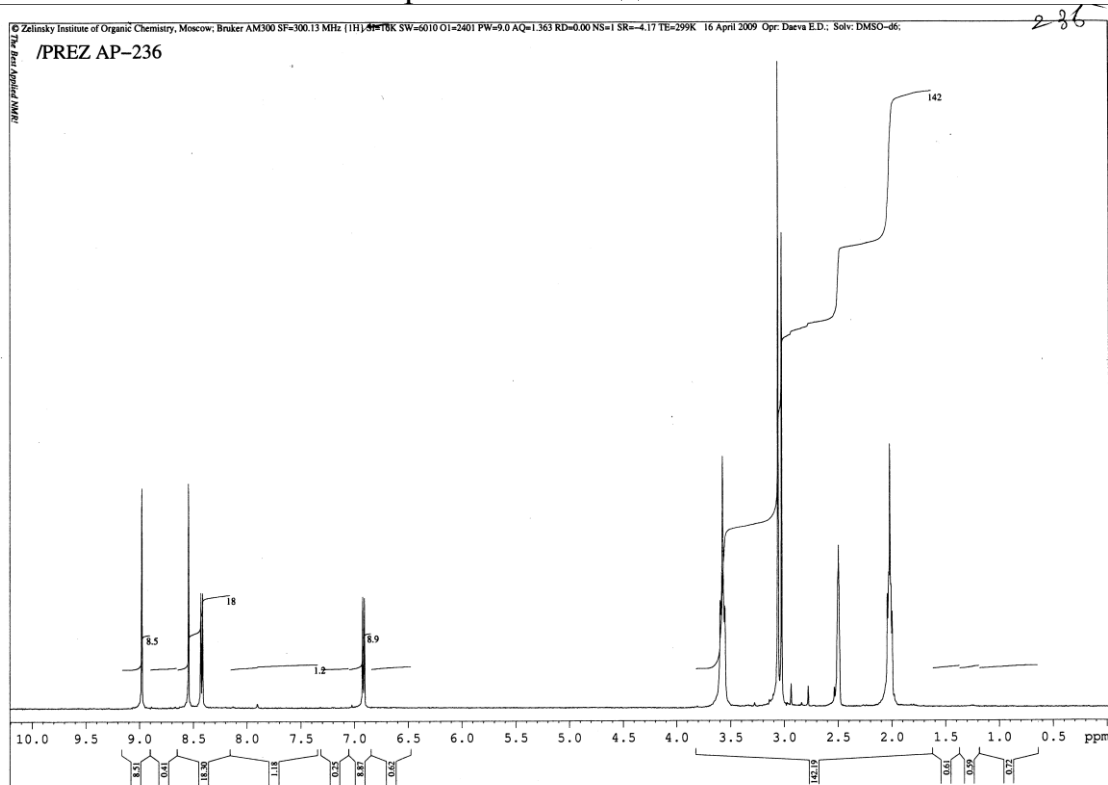
Приложение 63

Спектр ЯМР ^1H соединения **69 а**

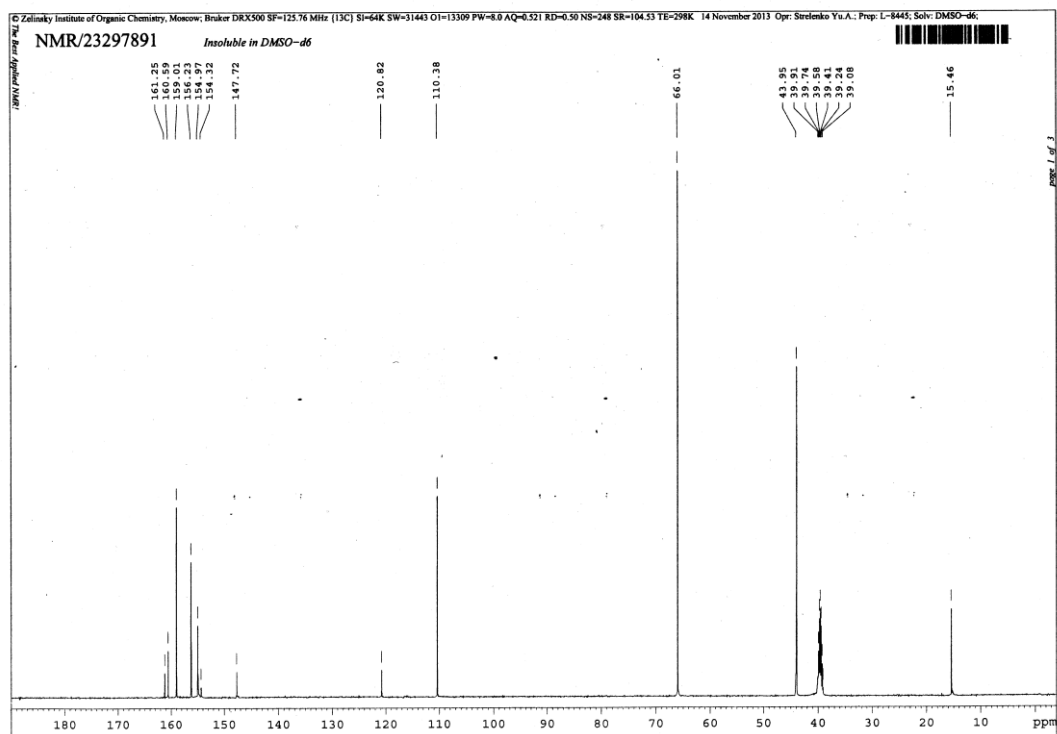
Приложение 64

Масс-спектр соединения **66 а**

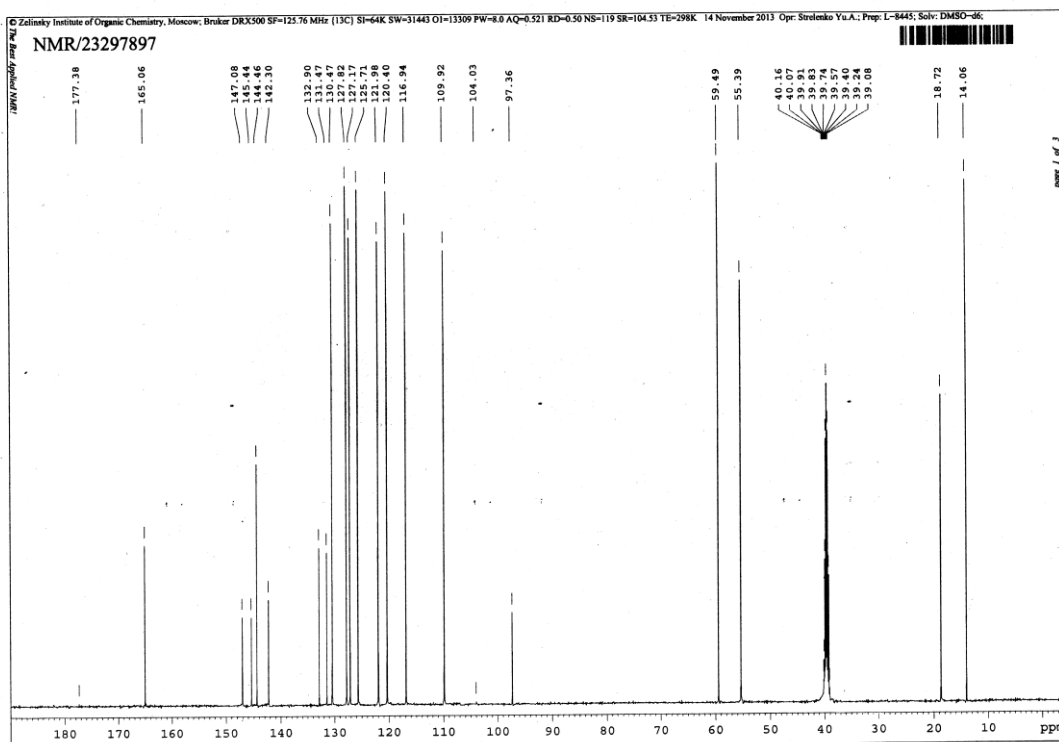
Приложение 65

Спектр ЯМР ^1H соединения **70 а**

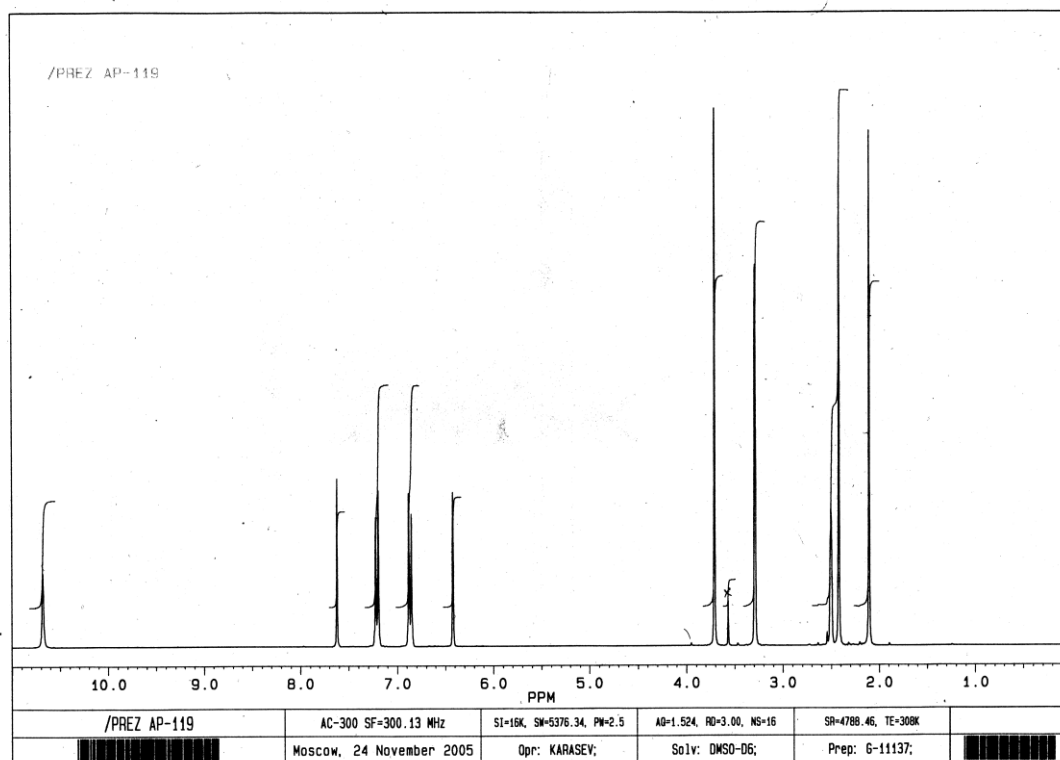
Приложение 66

Спектр ЯМР ^{13}C соединения **70 б**

Приложение 67

Спектр ЯМР ^{13}C соединения 71 а

Приложение 68

Спектр ЯМР ^1H соединения 73 б

Спектр ЯМР ^1H соединения 76 з